Wilms - Tumoren
Diagnostik und Therapie

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Monika Sachse

Saarbrücken

1972

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med C. E. Alken

Wilms - Tumoren
Diagnostik und Therapie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Monika Sachse

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr. med. J. G. Moormann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 28.6.72 abgelegt.

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

I. EINLEITUNG

1. Definition des Tumors mit kurzem historischen Rückblick
2. Biographie von WILMS

II. LITERATURÜBERSICHT

1. a) Über die Häufigkeit von WILMS-Tumoren
   b) Die Altersverteilung
   c) Geschlechtsverteilung
   d) Lokalisation des Tumors

2. a) Pathologische Anatomie (makroskopisch)
   b) Pathologische Histologie
   c) Einteilung nach der Tumorlokalisation
   d) Einteilung unter Berücksichtigung der Größe

III. KLINIK DES WILMS-TUMORS

a) Symptomatik
b) Diagnose und Differentialdiagnose
c) Therapie

IV. KASUISTIK

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

1. Definition des Tumors mit kurzem historischen Rückblick

Der älteste Bericht von einem malignen, gemischten Nierentumor stammt von RANCE (1814). GAIRDNER berichtete 1928 von einem malignen Nierentumor bei einem Kind als "fungus haematodes renum". 1856 beschrieb VAN DER BYL einen Nierentumor bei einem Kind mit einem Gewicht von 15,5 kg. In seiner histologischen Untersuchung heißt es, daß an der krebsigen Natur des Tumors kein Zweifel bestehe.

EBERTH ging dann als Erster etwas umfassender auf die Pathologie des Adenosarkoms ein. Er erkannte die histologischen Elemente und ihre Verschiedenartigkeit. Als Ursprung wurde die Nierenkapsel oder die Nebenniere erwogen. Die Muskelelemente sollten vom WOLF'schen Gang stammen. EBERTH nannte den Tumor "myoma sarcomatosum".

COHNHEIM berichtete 1875 von einem congenitalen Sarkom der Niere aus gestreiften Muskelzellen, Rundzellen, Spindelzellen und anderen Elementen. Als Pathogenese sah er eine fehlerhafte Abschnürung aus den Urwirbelplatten und die Beimischung einiger Muskelkeime zur Urnierenanlage an.

Nach BIRCH-HIRSCHFELD entsteht ein WILMS-Tumor aus Resten des WOLF'schen Ganges.
R. MEYER meinte, daß dieser Tumor durch eine Gewebsverbindung des Urnierenganges mit einem differenzierten Keim und dem Nierenblastem zustande komme.
KRETSCHMER, HIBBS (1931) und MASLOW (1940) hielten eine traumatische oder infektiöse Ätiologie für möglich. Auch MOORE glaubte (1942), ein Trauma könne die Zellaktivität steigern und in einen Tumor "ausarten" lassen.
Die Vielzahl der Ansichten über die Pathogenese dieses Tumors erklärt die große Zahl der Namen für das embryonale Adenosarkom. Nach CULP und HARTMANN gibt es wenigstens 54 Bezeichnungen für diesen Tumor, so z.B.: Adenomyosarkom, blastoma mesoblastica polyvalentia, carcino-sarcoma, embryonales Adenosarkom, embryonales Nephrom, Leio-Myo-Adenosarkom, malignes Embryom, malignes Nephrom, malignes Terratom, mesoblastisches Sarkom, gemischtes terratoides Sarkom, Nephroblastom, nephrogenes Dysembryom, Sarcoma musculaire, BIRCH-HIRSCHFELD-Tumor und vor allem auch WILMS-Tumor.
WILMS nämlich verfaßte 1899 eine umfassende Arbeit über diesen Tumor. Er glaubte, daß das Neoplasma vom undifferenzierten Mesoderm stamme. Die verschiedenen Elemente dieses Tumors wie glatte und quergestreifte Muskulatur, Knochen und rudimentäre Nierenstrukturen erklärte er durch eventuelle Differenzierung von Mesoderm

in Myotome, Sklerotome und Nephrotome in der frühen Foetalperiode. Durch seine Arbeit, die allgemein anerkannt wurde, blieb der Name WILMS mit dem embryonalen Adenosarkom der Niere verbunden.

2. Kurze Biographie von Wilms

Max Wilms wurde am 5.11.1867 in Hünshoren, Kreis Geilenkirchen, geboren. Er studierte in München, Marburg, Berlin und Bonn, wo er 1890 promovierte. Er ging dann an das Gießener Pathologische Institut und machte hier seine Untersuchungen über die Mischgeschwülste. Nach einer kurzen Tätigkeit als Pathologischer Anatom an der Kölner Medizinischen Klinik ging er 1897 zu Trendelenburg nach Leipzig. Dort erhielt er seine chirurgische Ausbildung und habilitierte sich 1899 für Chirurgie. In dieser Zeit begann er sein großes Werk über den Ileus und fand neue operative Methoden bei der Prostatektomie und bei Magenoperationen. Aus dem Jahr 1899 stammt auch die Beschreibung des embryonalen Adenosarkoms der Niere, das später seinen Namen tragen sollte. Außer diesem Tumor sind die Wilmssche Zotte und einige Operationsmethoden nach ihm benannt.
1907 folgte Wilms einem Ruf als o. Professor nach Basel, 1910 nach Heidelberg. Hier starb er am 14.5.1918.

II. LITERATURÜBERSICHT

In der Zeit von 1957 - 1967 waren laut INDEX MEDICUS 349 Arbeiten über das embryonale Adenosarkom veröffentlicht worden. Alle erreichbaren Arbeiten wurden nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. Aus der Fülle des Schrifttums waren jedoch nur 16,9 % (nämlich 59 Arbeiten) für eine statistische Erfassung brauchbar. Das vorhandene Material wurde nach Häufigkeit des Auftretens, Geschlechtsverteilung, Erkrankungsalter, Lokalisation des Tumors, Häufigkeit der klinischen Symptome, Therapie-Arten und Therapie-Erfolge, Überlebensrate in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren und anderen Korrelationen geordnet. Insgesamt wurden 3 027 Kinder mit Wilms-Tumoren in die Statistik aufgenommen.

1. Über die Häufigkeit von WILMS-Tumoren

a) DAVIES untersuchte die prozentuale Häufigkeit der WILMS-Tumoren im Verhältnis zur Gesamttumorzahl von sezierten Kindern. Dabei ergaben sich folgende Zahlen:

	Summe d. Tumoren	Zahl d.WILMS-Tu	in %
Afrika	578	43	7,4
England	470	25	5,3
Norwegen	640	51	7,9
Malaya	270	24	8,8
Ägypten	91	5	5,4

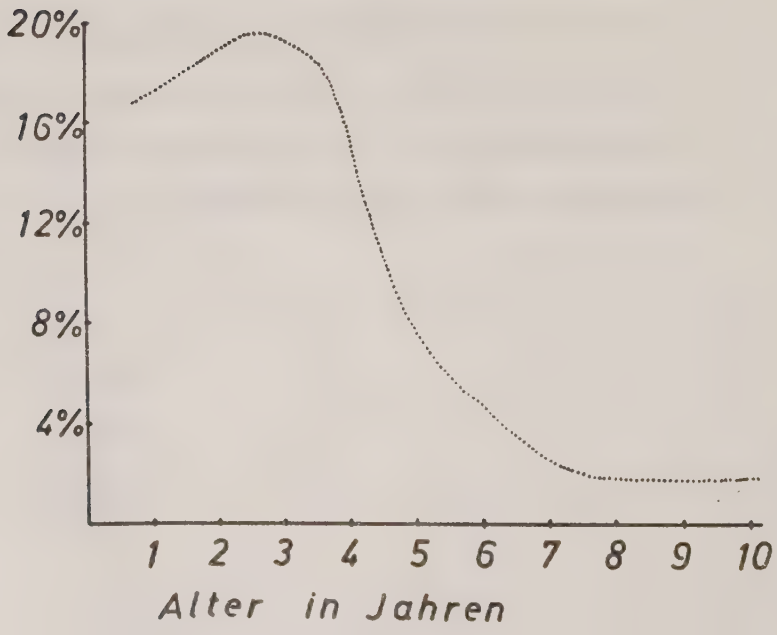
Die prozentuale Verteilung in Bezug zur allgemeinen Krebshäufigkeit liegt also zwischen 5,4 % und 8,8 %. Daraus leitet DAVIES ab, daß das Auftreten von WILMS-Tumoren auf der Welt keine regionalen Unterschiede aufweist. Somit kommt ein wesentlicher exogener Faktor bei der Entstehung des embryonalen Adenosarkoms nicht in Betracht.
Nach GLENN und RHAME (1961) beträgt die Häufigkeit von WILMS-Tumoren 2 Fälle pro Jahr unter 1 000 000 Menschen.

b) Die Altersverteilung

Bei der Betrachtung der Altersverteilung der Kinder mit einem WILMS-Tumor ist ein Altersgipfel bei 3 Jahren auffallend, der dadurch bedingt ist, daß der Tumor zwar schon bei Neugeborenen relativ häufig, aber bis zum dritten Lebensjahr noch häufiger diagnostiziert wird. Danach fällt die Häufigkeit rapide ab. Es ergab sich folgende prozentuale Altersverteilung, soweit das Alter angegeben war:

Alter:	0 - 1 Jahr	17 %
	1 - 2 Jahre	18 %
	2 - 3 Jahre	19 %
	3 - 4 Jahre	18 %
	4 - 5 Jahre	10 %
	5 - 6 Jahre	6 %
	6 - 7 Jahre	4 %
	7 - 8 Jahre	2 %
	8 - 9 Jahre	2 %
	9 -10 Jahre	2 %
	10 -11 Jahre	1 %
	älter	1 %

Abb. 1: Graphische Darstellung des Erkrankungsalters der Kinder mit WILMS-Tumoren (Übersicht über 3 027 Fälle)



c) Geschlechtsverteilung

Von fast allen Autoren wird angegeben, daß sich eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung nicht erkennen läßt. Diese Aussage beruht meistens darauf, daß die Anzahl der Fälle zu gering erschien, um eine eindeutige Geschlechtsbevorzugung festzustellen. Bei einer genauen Auswertung der in die Statistik aufgenommenen Fälle zeigt sich jedoch eine gleichbleibende Geschlechtsverteilung im Sinne einer Bevorzugung der weiblichen Patienten, die ziemlich konstant bei einer Häufigkeitsrate von 60 % liegt.

d) Lokalisation des Tumors

Bei eingehender Prüfung des großen Zahlenmaterials zeigt der Tumor keine signifikante Seitenlokalisation. Es ergeben sich hier lediglich geringe, jedoch konstante Unterschiede, nämlich ein Befall der rechten Niere in 55 %, der linken Seite in 45 % der Fälle. Die Angaben über die bilateralen WILMS-Tumoren schwanken in der Literatur zwischen 1,4 % und 12 %. Der Anteil von bilateralen Tumoren bei über 3 000 WILMS-Tumoren liegt bei 3,8 %.

Eine familiäre Häufung scheint selten zu sein. MASLOW berichtet über drei gesicherte und einen möglichen WILMS-Tumor in einer Familie. BOBBI kennt eine familiäre Häufung von drei Fällen, FITZGERALD und HARDIN berichten über die Erkrankung eines Vaters und seiner zwei Kinder, wovon das eine einen doppelseitigen Tumor hatte. DE VRIES beschrieb das Vorkommen von WILMS-Tumoren bei Geschwistern, wobei wiederum der eine Patient bilateral erkrankt war. GAULIN beobachtete gleichzeitige Tumore bei eineiigen Zwillingen.

2. Pathologische Anatomie des WILMS-Tumors

a) Makroskopische Pathologie

Das embryonale Adenosarkom imponiert pathologisch-anatomisch als grauer oder fleischfarbener Tumor mit ausgeprägter Vaskularisation. Der venöse Abfluß erfolgt nicht nur über die Venen des Nierenstiels, sondern auch über mächtige Kapselvenen. Der Tumor hat ein Durchschnittsgewicht von ca. 550 g, jedoch ist von VAN GULIK ein ca. 11 000 g schwerer Tumor gefunden worden. Die Geschwülste sind oft nicht nur auf die Niere beschränkt, sondern nehmen einen Großteil des kindlichen Abdomens ein. Makroskopisch

scheint der Tumor bindegewebig abgegrenzt zu sein. Diese Pseudokapsel ist Ausdruck des anfänglich eher verdrängenden als infiltrierenden Wachstums. Erst im fortgeschrittenen Verlauf kann es zum Aufbrechen der Kapsel und zum tumorösen Einbruch in die Leber und ins große Netz kommen. Nicht selten werden Aorta und Vena Cava ummauert.

Die Metastasierung in den Peritonealraum ist relativ selten, häufiger jedoch als Op-Folge bei Kapselperforation und Verschleppung.

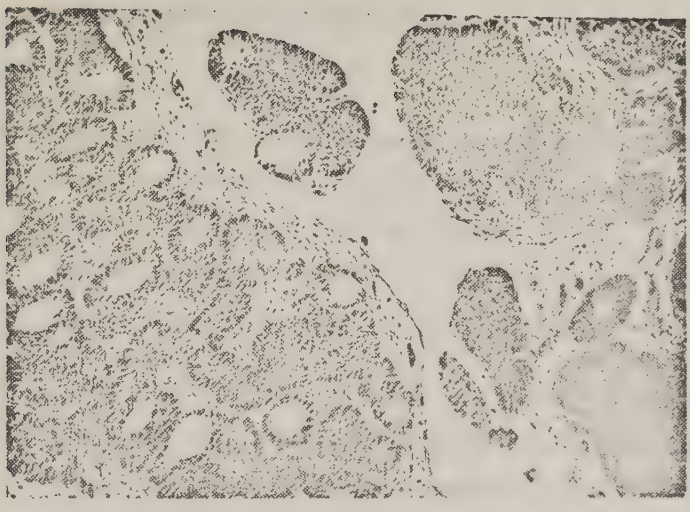
Im Tumor finden sich häufig hämorrhagische Cysten. Dazu ist die Möglichkeit einer schnellen Größenzunahme durch intratumorale Blutungen gegeben.

Das Wachstum soll sich in zwei Perioden abspielen (BUSCHMANN, 1964): in der ersten langsamen Phase bleibt der Tumor auf das Nieren-"parenchym" beschränkt. In der zweiten schnellen Phase erfolgt der Durchbruch durch die Kapsel mit Metastasierung. Als bevorzugte Metastasierungsorgane gelten die Lunge (44 %), die Leber (20 %) und das Lymph- und Knochensystem (8 %). In 45 % ist ein Einbruch in die Nierenvene feststellbar.

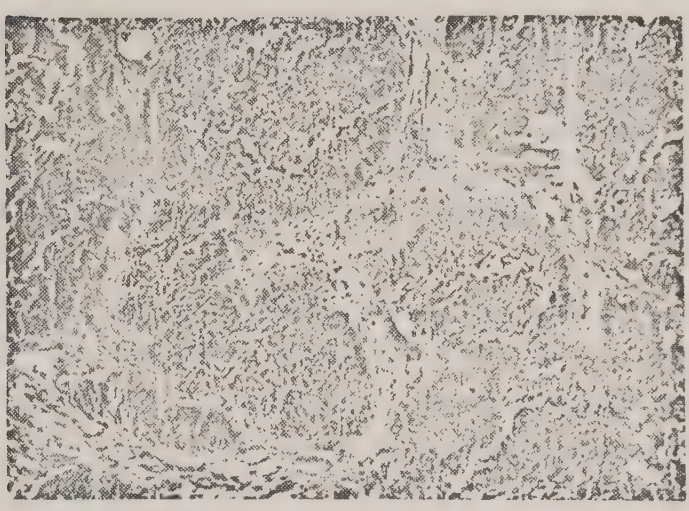
b) Pathologische Histologie des WILMS-Tumors

Die histologische Untersuchung zeigt tubuloide Epithelien, Proglomeruli, undifferenziertes embryonales Keimgewebe, glatte Muskelfasern, Knochen und Knorpelelemente. Sarkomatöse Anteile mit spindeligen oder auch runden Zellen beherrschen stellenweise das Bild. Zahlreiche Mitosen weisen auf die schnelle Proliferation hin. Daneben stehen karzinomatöse Anteile in Form adenomatöser, epithelialer Strukturen, angedeutete Harnkanälchen sowie drüsenähnliche Epithelleisten. (JANSEN 1964). Die Histologie der Metastasen zeigt auch hier echte Mischtumoren. Manchmal ist der sarkomatöse, manchmal der karzinomatöse Anteil ausgebildet. Selten treten in den Metastasen Gewebsanteile auf, die im Primärtumor gar nicht zu finden sind (TUSARA 1946). Möglicherweise handelt es sich um eine Verschleppung undifferenzierter Zellen, die sich erst am Wirtsort unterschiedlich differenzieren.

Abb. 2:



I



II

Histologische Strukturen des Wilms-Tumors (Vergrößerung 130 x)
I: Wechselnd differenzierte Tumornester nebeneinander
II: Wenig differenzierte Tumoranteile

Die histologischen Bilder wurden mir freundlicherweise von Herrn Dr. von Seebach, Pathol. Inst. der Univ. des Saarlandes zur Verfügung gestellt.

D.F. HARDWICH (1961) und D. STOWENS (1961) unterscheiden histologisch 6 Typen:

Typ 1 zeichnet sich durch Gebilde aus, die glomerula- und tubulusähnliche Strukturen haben. Undifferenzierte Zellen kommen relativ selten vor. Die Häufigkeit beträgt ca. 5 %, die Überlebensrate 76 % (nach Collinsperiode).

Typ 2 ist dem Typ 1 ähnlich, aber weniger gut differenziert. Der Anteil dieses Typs liegt bei 15 %, die Überlebensrate bei 60 %.

Die größte Häufigkeit hat der Typ 3. Er besteht aus vorwiegend tubulären Gebilden ohne Glomeruli. Undifferenzierte Zellen sind nur vereinzelt vorhanden. Bei einem Gesamtanteil von ca. 45 % aller WILMS-Tumoren hat der Typ 3 eine Überlebensrate von 30 %.

Der Typ 4 besteht aus undifferenzierten Zellnestern ohne Tubuli. Zentrale Nekrosen kommen vor. Die Häufigkeit liegt bei 25 %, wobei nur eine Überlebenschance von 5 % erwartet werden kann.

Hyperchromatische, spindelige undifferenzierte Zellen ohne Zellmuster mit uniformem Zellcharakter zeichnen den Typ 5 aus. Seine Häufigkeit ist mit 2 % gering. Die Bösartigkeit kommt mit einer Überlebensrate von ca. 1 % besonders deutlich zum Ausdruck.

Der Typ 6 besteht aus einer Mischung der Typen; neben tubuli- und glomeruliähnlichen Gebilden kommen undifferenzierte Zellen ohne Organmuster vor. Sein Anteil beträgt ca. 8 %, seine Mortalität über 90 %.

HARDWICH und STOWENS kennen noch eine Subklassification der größeren Typen in Untergruppen A, B, C, D:

Beim Untertyp A herrschen gestreifte Zellen vor.
Beim Typ B Schleim sezernierendes Epithel.
Beim Typ C Knorpel und beim Typ D squamöses Epithel.

c) Einteilung nach der Tumorlokalisation

Im Gegensatz zur rein histologischen Unterscheidung können wir nach CHILKO (1960) vom Ort der pathologischen Veränderungen ausgehen und so 3 Typen differenzieren:

Typ 1 nimmt seinen Ausgang vom Nierenparenchym und breitet sich zentrifugal aus. Er hat eine fest abgegrenzte Bindegewebskapsel, die sich auf die Nierenkapsel fortsetzt und den Tumor vom normalen Nierenparenchym abgrenzt. Wenn der Tumor wächst, verdrängt er das Nierenbecken und die Nierenkelche, so daß im Urogramm eine mehr oder weniger bizarre Verziehung der Nierenkelche sichtbar ist. Der Tumor wird sehr groß, bevor er die Kapsel zerreißt.

Der Typ 2 ist weniger häufig und beginnt auch in der Niere. Aber anstatt sich massiv und kompakt auszubreiten, infiltriert er diffus das Parenchym. Er hat keine abgrenzende Kapsel um sich. Er verändert dabei nicht unbedingt die Lage des Nierenbeckens, aber er infiltriert und zerstört eine Anzahl von Nephronen. Dadurch zerstört er die Funktion der Niere.

Beim Typ 3 liegt der Tumor extracapsulär. Er kommt aus dem retroperitonealem Raum der Nierenanlage. Diese Tumorform kann sehr groß werden, ohne in die Nierenkapsel zu penetrieren. Aber durch sein Wachstum bewirkt er einen äußeren Druck auf die Niere, verlagert sie nach vorn oder hinten und zeigt auf dem Urogramm eine verzerrte Struktur. Im Röntgenbild zeigt dieser Typ eine große Ähnlichkeit mit Typ 1. Um den Tumor operativ anzugehen, ist die Unterscheidung dieser beiden Typen von großer Wichtigkeit. Da die ap-Röntgenaufnahme nicht die genaue Lokalisation zeigt, ist die seitliche Darstellung des Tumors sehr wichtig, um einen eventuellen extracapsulären Ursprung abzuklären.

d) Einteilung des Tumors unter Berücksichtigung der Tumorgröße

Eine völlig neue Einteilung, nämlich die nach der Größe, bringen GARCIA, DOUGLAS und SCHLOSSER (1963). Hinzu kommen die uns heute geläufigen Kriterien zur Beurteilung maligner Tumoren: Infiltration ins Nachbargewebe, Metastasen etc. Die Einteilung dieser Autoren ist jedoch erst postoperativ vorzunehmen. Sie unterscheiden:

Stadium I :

Der Tumor ist abgekapselt und kleiner als 500 ml Volumen, die Niere ist beweglich, es ist keine extrarenale Streuung vorhanden,

Stadium II :

a) der Tumor ist ohne deutliche Abgrenzung vom Nierenparenchym oder ist in das Sammelsystem eingebrochen,

b) die Niere ist adhärent ohne Infiltration durch den Tumor,

c) Tumorthromben sind in den Nierenkelchen histologisch nachweisbar,

Stadium III :

a) der Tumor ist abgekapselt, aber größer als 550 ml,

b) makroskopische oder mikroskopische Ausbreitung unter der Niere. Operative Entfernung komplett nicht möglich,

c) Fernmetastasen.

Die Überlebensrate nach dieser Einteilung beträgt:

	nach 2 Jahren	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren
Stadium I	90 %	78 %	75 %
Stadium II	33 %	27 %	10 %
Stadium III	0 %	0 %	0 %

3. Klinik des WILMS-Tumors

a) Symptomatik

Der WILMS-Tumor wird im allgemeinen erst sehr spät entdeckt, obwohl ihm eine Reihe von klinischen Symptomen zugeordnet werden können, die bei entsprechender Aufmerksamkeit in einem hohen Prozentsatz der Fälle nachgewiesen werden können.

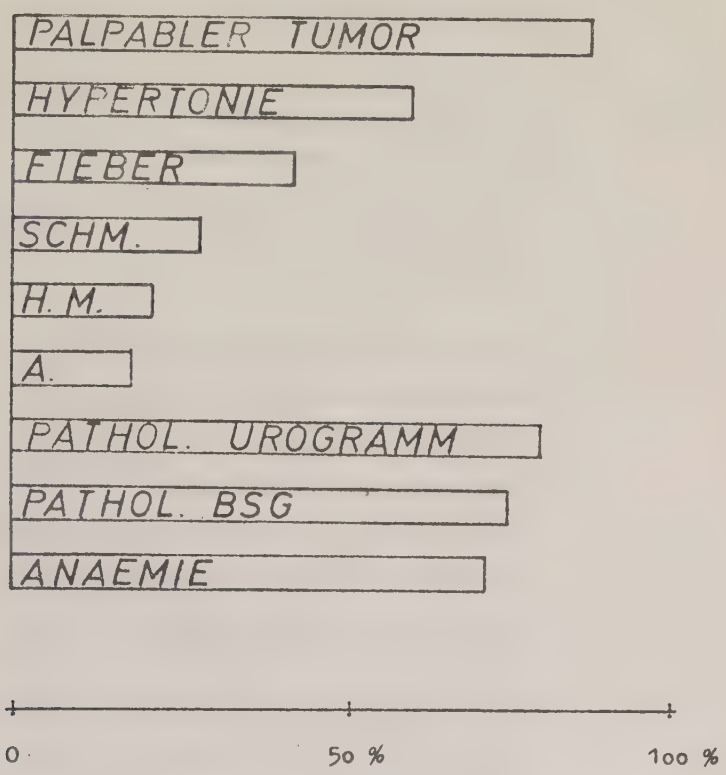
Die durchschnittliche Dauer der Symptome vom Auftreten bis zur Diagnosestellung unterliegt natürlich großen Schwankungen. Sie liegt im Mittel bei 2 - 3 Monaten.

Unter den Symptomen hat der palpable Tumor im Abdomen mit 87 % den höchsten Anteil. Dann ist gerade bei Kindern die Hypertonie (in ca. 60 % der Fälle) auffällig. Nur 28 % der Tumorpatienten haben abdominale Schmerzen und nur 21 % eine Hämaturie. Jedoch besteht in 42 % unklares Fieber. Erbrechen tritt in 20 %, Anorexie in 18 % der Fälle auf. Bei der eingehenderen Untersuchung fällt bei vielen Patienten eine Beschleunigung der BSG (bis zu 75 %) und eine leichte Anämie (bis zu 72 %) auf. Von großer diagnostischer Bedeutung ist das iv-Urogramm, das in 80 % (und mehr) der Fälle einen pathologischen Befund ergibt.

Als eine weitere Möglichkeit der Sicherung der Diagnose "WILMS-Tumor" kann bis zu einem gewissen Grad auch die Kombination mit Entwicklungsfehlern angesehen werden. Unter den Entwicklungsfehlern steht die Aniridie mit ca. 30 % an der Spitze. Es folgt die Kataraktbildung mit ca. 25 %, die Mikrocephalie und die Psychopathie mit je ca. 15 % und die Fehlentwicklung der Ohrknorpel sowie eine Entwicklungshemmung der Knochen mit je ca. 10 %. Die Aniridie, die normalerweise mit einer Häufigkeit von 1 Kind unter 50 000 auftritt, ist bei WILMS-Tumoren auf 1 Kind unter 100 erhöht. Bemerkenswert ist daran noch die Tatsache, daß von diesen Kindern 64,9 % der Eltern auch eine Aniridie haben.

Es besteht auch die Möglichkeit des halbseitigen Riesenwuchses in Verbindung mit einem WILMS-Tumor. SCHAEFFER erklärt das so, daß durch erhöhte Neigung der Zellen zur Teilung es je nach dem Zeitpunkt zur Zwillingsbildung, zum partiellen Riesenwuchs oder zur Geschwulstbildung kommen kann. Daraus leitet BJÖRKLUND seine Forderung ab, alle Kinder mit partiellem Riesenwuchs auf das Vorhandensein eines WILMS-Tumors zu untersuchen.

Abb. 3: Häufigkeit der Symptome bei WILMS-Tumoren (in Prozent - vgl. auch die entsprechenden Textstellen)



Schm. = Schmerzen
H.M. = Hämaturie
A. = Anorexie

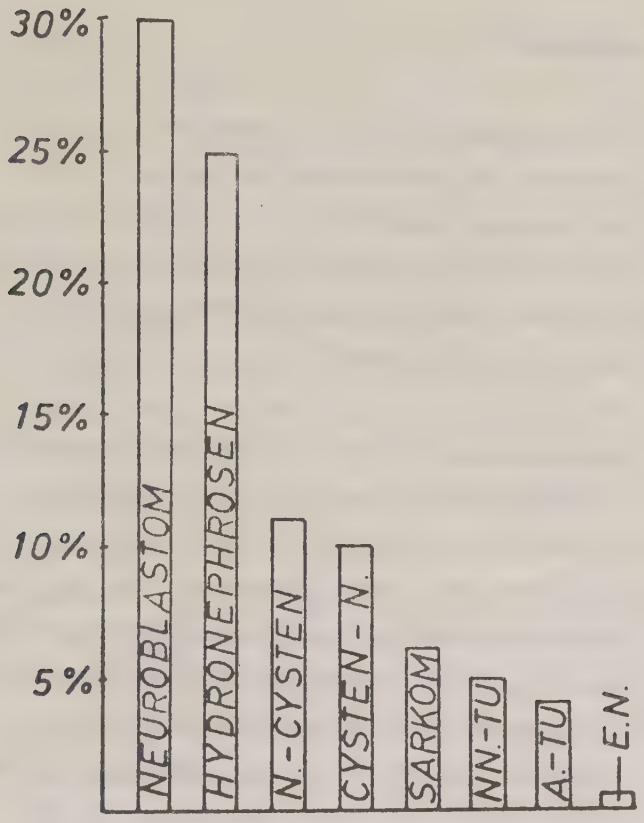
Nach einer Statistik von ABESHOUSE (1957) wendeten 93 Chirurgen zur Diagnose "WILMS-Tumor" folgende Untersuchungsmethoden an:

1. Palpation	76 mal
2. Ausscheidungsurogramm	71 mal
3. retrogrades Pyelogramm	61 mal
4. Palpation, Urogramm und retrogrades Pyelogramm	48 mal
5. Palpation und Urogramm	4 mal

Der Vorteil des Ausscheidungsurogramms wird darin gesehen, daß die intakte Niere auch dargestellt wird, während mit der retrograden Pyelographie auch eine nicht funktionierende Niere dargestellt werden kann. Nach der Umfrage von ABESHOUSE halten Pädiater die Cystoskopie und das retrograde Pyelogramm für die besten diagnostischen Maßnahmen.

Die Häufigkeit der Fehldiagnosen beträgt durchschnittlich 5 - 10 %. An der Spitze der falschen Krankheitsbezeichnung steht mit 30 % das Neuroblastom, dicht gefolgt von den congenitalen Hydronephrosen (25 %); dann werden in 11 % der Fälle Nierencysten und in 10 % Cystennieren diagnostiziert. In 6 % werden retroperitoneale Sarkome und in 5 % Nebennierentumoren angenommen. Intraabdominelle Tumoren werden in 4 % der Fälle irrtümlich angenommen. Sehr selten (0,5 %) wird eine ektope Niere diagnostiziert, wenn ein WILMS-Tumor vorliegt.

Abb. 4: Häufigkeit und Art der Fehldiagnose in %



N.-Cysten = Nierencysten
Cysten-N. = Cystennieren
NN.-TU = Nebennierentumoren
A.-TU = Intraabdominelle Tumoren
E.N. = Ektope Niere

c) Therapie des WILMS-Tumors

1. Historisches

Als einzige Methode zur Behandlung der WILMS-Tumoren war am Ende des letzten Jahrhunderts die Nephrektomie bekannt. Die erste Operation unternahm E.P. WOLCOTT; der Patient starb nach 15 Tagen. 1877 operierte JESSOP erstmalig erfolgreich einen WILMS-Tumor.

Diese Operation war mit einer hohen Mortalität belastet. WALKER berichtete 1897 über eine Todesrate von 36 % bei 145 Operationen. Die Verbesserung der Operationstechnik, der prä- und postoperativen Behandlung und die Entwicklung einer besseren Narkose drückten die Operationsmortalität deutlich herunter. So berichtete LADD (1941), daß er nach 27 komplikationslosen Nephrektomien bei einer Gesamtzahl von 37 Operationen 2 Todesfälle zu verzeichnen hatte.

In den Jahren 1914 bis 1923 betrug die durchschnittliche Operationsmortalität 23 %; sie sank in den Jahren 1932 bis 1941 auf 3,3 %.

2. Die Resultate bei Operationen wegen WILMS-Tumor heute

Nach einer großen statistischen Erfassung von Benjamin S. ABESHOUSE, der 750 Mitglieder der American Urological Association und 54 Mitglieder der Section of Surgery of the American Academy of Pediatrics zu Problemen der WILMS-Tumoren befragte, ist der operative Zugang in 70 % der Fälle transperitoneal, sonst lumbal. Bei großen Tumoren wird der lumbale Eingriff bevorzugt, da er die bessere Übersicht bringt. Der transperitoneale Zugang hat jedoch den Vorteil, daß die Nierenvene früher ligierbar ist. Bei WILMS-Tumoren soll der Operationsschnitt stets großzügig gelegt werden, damit ein guter Überblick erreicht wird. In jedem Fall sollte die Nebennierenrinde erhalten werden. Eventuell vorhandene Cysten sollten als potentielle Tumoren entfernt werden. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der Umfrage von ABESHOUSE sieht folgendermaßen aus:

Es wurden 777 Fälle erfaßt.

1. sofortiger Operationstod:

   21 Pat. = 2,7 %, beschrieben von 13 Autoren

2. Tod im 1. Jahr:

   411 Pat.= 54,3 %, beschrieben von 64 Autoren

3. überleben 2 Jahre:

   148 Pat.= 19,0 %, beschrieben von 43 Autoren

4. überleben 3 Jahre:

   130 Pat.= 16,7 %, beschrieben von 39 Autoren

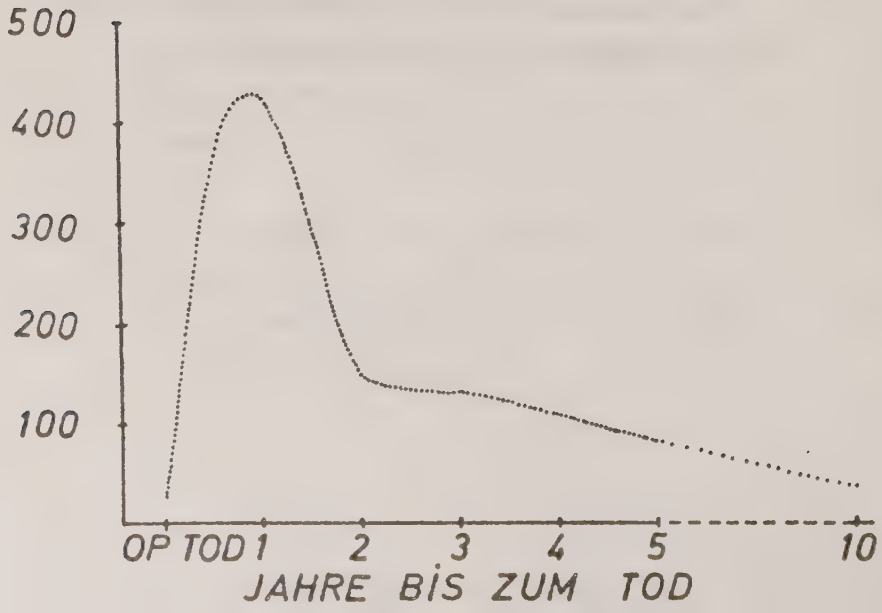
5. überleben 5 Jahre:

   82 Pat. = 10,5 %, beschrieben von 29 Autoren

6. überleben 10 Jahre u.m.:

   42 Pat. = 5,4 %, beschrieben von 34 Autoren

Abb. 5: Sterberate nach Operation wegen WILMS-Tumor bei 777 Fällen (ABESHOUSE)



3. a) Die Röntgenbestrahlung des WILMS-Tumors

Das biologische Verhalten der WILMS-Tumoren ist so verschieden wie seine Histologie. Einige wachsen rapide, andere wachsen langsam, aber manchmal bis zu einer enormen Größe. Sie können dabei augenscheinlich auf die Niere beschränkt bleiben.

Allgemein wird der WILMS-Tumor als strahlensensibel angesehen. Die Strahlenempfindlichkeit hängt jedoch ebenfalls von der histologischen Struktur ab. Da die meisten Zellen aus anaplastischen oder sarkomätösen Zellen bestehen, ist der Tumor strahlensensibel. Aber dort,wo epitheliale Zellen dominieren, ist der Tumor strahlenresistent. CHILKO meint, daß neben diesen Faktoren, die für das verschiedene Verhalten des Tumors verantwortlich sind (die natürliche "Cancer-Resistence"), die sogenannte "host-resistence" auch in Betracht gezogen werden muß. Sie soll das seltsame Verhalten der WILMS-Tumoren erklären in Bezug auf seine Erscheinungszeit vom Fötal- bis Erwachsenenalter und hängt wahrscheinlich mehr oder weniger vom Vorhandensein dieses Faktors ab. Dieser Unterschied könnte auch den Unterschied der sichtbaren Metastasen erklären. Außerdem wird auch das Ergebnis der Behandlung von der Resistenz des Patienten abhängen (wie BOTHE zeigte).

Die Bestrahlung war zuerst von HERMAN (1915) in die Therapie des WILMS-Tumors eingeführt worden. HERMAN's Patient starb dreieinhalb Monate nach der Bestrahlung. 1916 empfahl FRIEDLÄNDER, grundsätzlich bei WILMS-Tumoren Röntgenstrahlen zu verwenden, besonders auch als präoperative Therapie. Erst in den zwanziger und dreißiger Jahren setzte sich die allgemeine Anwendung der Röntgenstrahlen bei diesem Krankheitsbild durch. Schon 1934 berichtete DEAN über seine Erfolge bei 20 Fällen, die er allein mit Röntgenstrahlen behandelt hatte: 5 Patienten blieben 5 Jahre und länger am Leben. Mc NEAL, SAUER, NESBIT und ADAMS beschrieben sogar 10-Jahresheilungen. Auf der anderen Seite hatte PRIESTLEY (1936) bei 39 Fällen keine einzige Heilung durch alleinige Röntgenbestrahlung.

1953 stellten WHITEHOUSE und LAMPE fest, daß die Dosierung der Röntgenstrahlen individuell gehandhabt werden muß, da die "Empfindlichkeit" der Tumorzellen unterschiedlich sei. Deshalb empfahl auch CHILKO, mit kleinen Röntgendosen sensible Zellen abzutöten und danach den Tumor zu "vernichten" (nähere Angaben fehlen, wahrscheinlich ist die radikale Operation gemeint). Die kleine Strahlenbelastung sei auch für den Allgemeinzustand des Patienten sehr

günstig. Eine massivere Bestrahlung hält CHILKO nicht für angezeigt, da die strahlenresistenten Tumorzellen damit doch nicht zerstört werden könnten (Rezidivgefahr). ABESHOUSE hält es sogar für möglich, daß strahlensensible Zellen strahlenresistent werden können. Er empfiehlt eine tägliche Dosis von 90 - 200 r (Durchschnitt 150 r) bis zu einer Gesamtdosis von 2000 - 4000 r, die auf 2 - 3 Felder verteilt werden soll. (Zur Technik: 200 KV; 0,5 mm Kupferfilter, 50 cm Röhrenabstand).

Als Nebenwirkungen der Röntgenbestrahlung treten am häufigsten folgende Schäden auf:

1. Röntgennephritis mit Hypertension (15 %)
2. Gastrointestinale Störungen mit Anorexie, Nausea, Erbrechen (10 %)
3. Störungen des hämopoetischen Systems: Schädigung des Knochenmarks mit folgender Anämie und Leukopenie
4. Zerstörung der Nebennieren und Ovarien
5. Epiphysäre Störungen führen zu Skoliosen, Verwachsungen, Verkrüppelungen und Hypoplasie (5%)
6. Pulmonale Affektionen bei Bestrahlung der Metastasen in Form von Fibrosierungen und Entzündungen.

b) Die präoperative Bestrahlung

Als Kombinationsmethode wird die präoperative Bestrahlung mit anschließender Nephrektomie häufig durchgeführt. Fürsprecher dieser Methode sind vor allem KRETSCHMER, RANDALL, MILLIN, WHARTON und SILVERS. Die Vorteile dieser Therapieart liegen in folgenden 4 Punkten:

1. Die präoperative Bestrahlung bewirkt eine deutliche Reduzierung der Tumorgröße und erleichtert dadurch die Operation. Sogar inoperable Tumoren können durch Vorbestrahlung operabel werden.

2. Die fibrösen Veränderungen des Tumorgebietes verringern die Wahrscheinlichkeit des Blutverlustes, der Tumorausbreitung und der traumatischen Ruptur des Tumors während der Operation.

3. Während der Bestrahlungszeit kann der Allgemeinzustand durch Transfusionen, Antibiotica und Stabilisierung des Elektrolythaushaltes gehoben werden.

4. Diese Methode hat zu einer Verringerung der Operationsmortalität und Vergrößerung der Überlebensrate geführt.

Als Gegner dieser Methode führen LADD, GROSS, NESBIT und ADAMS an, daß die 2-4wöchige Bestrahlung und die 2-3wöchige Wartedauer nach der Bestrahlung gefährlich seien wegen der Möglichkeit der lokalen Tumorausbreitung und der Fernmetastasierung. Die Gefahr dieser Ausbreitung soll besonders durch die Nekrose und Verflüssigung im Tumor während der Bestrahlung gegeben sein. Die Stichhaltigkeit der Argumente ist schwierig zu beurteilen, da keine histologischen Untersuchungen des Tumors vor, während und nach der Bestrahlung und ihr Einfluß auf die Möglichkeit der Metastasierung vorliegen.

Außerdem - so meinen LADD und GROSS - seien alle WILMS-Tumoren ohne vorherige Schrumpfung zu exstirpieren. Deshalb empfehlen diese Autoren, eine Nephrektomie mit anschließender Bestrahlung durchzuführen. GROSS rät, den Patienten noch in der Operationsnarkose zu bestrahlen.

Das Krankengut von LADD und GROSS ist relativ umfangreich. Wenn man chronologisch unterteilt, ergibt sich folgendes Bild:

In den Jahren	Anzahl d.Fälle	Op.-Mortalität	2-Jahresheilung 0-12 Mon. alt/ älter	
1914-1930	27	23 %	42,8 %	5,0 %
1931-1939	31	0 %	71,4 %	20,8 %
1940-1947	38	0 %	80,0 %	43,3 %

c) Die postoperative Bestrahlung

GROSS und NEUHAUSER haben gute Erfahrungen mit dieser Methode gemacht. Auf ihren guten Ergebnissen beruht eine allgemeine Verbreitung dieser Behandlungsart.

Obwohl nur 26 von 93 befragen Chirurgen an einen wesentlichen therapeutischen Effekt glauben, verordnen 70 (von 93) die postoperative Röntgenbestrahlung. Die Schwierigkeiten dieser Behandlung liegen darin, daß kleine Röntgendosen Tumorzellen nicht töten und größere Dosen zu Schäden der gesunden Zellen führen. Deshalb soll nach ABESHOUSE auf eine Nachbestrahlung eventuell verzichtet werden, wenn:

1. der Tumor komplett exstirpiert wurde,
2. keine lokale Invasion bei der Operation nachweisbar war,
3. keine Fernmetastasen bestehen,
4. kein Anhalt für eine arterielle, venöse oder lymphogene Streuung nach klinischer und urographischer Untersuchung besteht.

4. Zur Chemotherapie

In die Chemotherapie des WILMS-Tumors ist mit großen Hoffnungen das Dactinomycin (oder Actinomycin-D) eingeführt worden. Es wird normalerweise in einer Dosierung von 0,075 mg/kg KG gegeben, die auf 5 Injektionen verteilt werden. Intraoperativ wurden auch als Einzeldosis 0,050 mg/kg KG verabfolgt. Die maximale Toleranzdosis von Dactinomycin ist nicht bekannt, aber es kann wiederholt injiziert werden. Die Gabe des Medikaments soll spätestens 48 Stunden nach der Diagnose oder der erfolgten Operation gegeben werden.

Bei den Ergebnissen der Dactinomycinbehandlung spielt der Zeitpunkt der Gabe des Medikaments eine wesentliche Rolle. Bei einem WILMS-Tumor ohne Metastasen liegt die 4-Jahresheilung bei der sogenannten "frühen" Dactinomycingabe (nämlich am OP-Tag)in Kombination mit der Nephrektomie und der Nachbestrahlung bei 90 - 92 %. Demgegenüber sind vergleichbare Ergebnisse der Therapie ohne Dactinomycin in 42 - 43 % der Fälle erfolgreich. (BURGERT, GLIDEWELL, FARBER, FERNBACH und MARTYN). Bei der späten Gabe von Dactinomycin (48 Stunden nach der OP und später) sanken die Überlebenschancen um ca. 30 % ab, nämlich von 92 % auf 63 %.

Von ausgezeichneter Wirkung scheint das Dactinomycin auch bei der Behandlung von Patienten mit Metastasen zu sein. FARBER konnte 21 von 54 Patienten (39 %) nach der Operation mit Röntgenstrahlen und Dactinomycingabe heilen. Er hatte damit eine annähernd gleiche Heilungsrate wie bei der Therapie ohne Metastasen (40 %). Immer wieder wird über die Rückbildung von Metastasen unter der Behandlung mit Dactinomycin und Röntgenstrahlen berichtet, so daß zur Zeit diese Therapie bei WILMS-Tumoren mit Tochtergeschwülsten als die erfolgreichste angesehen werden muß.

Die Behandlung mit "nitrogen-mustard" wird kaum durchgeführt, da sich kein guter therapeutischer Effekt zeigte. (Eine statistische Auswertung ist durch das spärliche Zahlenmaterial nicht repräsentativ).

Das Uracil-mustard (5-bis-2-chloraethyl-amino-uracil) ist im Tierversuch wirksamer als das "nitrogen-mustard". Jedoch liegen hier ebenso wie beim Vincristine-Sulfat keine umfassenden Angaben über die Therapieerfolge vor.

5. Als weitere Kombination unter logischer Fortführung der therapeutischen Möglichkeiten wird die präoperative Bestrahlung, die Nephrektomie und die anschließende postoperative Bestrahlung von CAMPELL, HUNT, PRIESTLEY, RUSCHE, CREEVY, HARVEY und anderen empfohlen. Diese Methode soll die Vorteile der präoperativen Bestrahlung (Tumorschrumpfung, Verringerung der Vascularisation, Verbesserung der Operationsmöglichkeiten und Verringerung des Operationsrisikos) mit den Vorteilen der postoperativen Bestrahlung (nämlich Verhinderung der lokalen Ausbreitung und Fernmetastasen) haben.

6. Andere Therapieversuche

1925 versuchten FORSTER und MANDILAHARZU die intratumorale Radiumimplantation. Der Patient lebte zur Zeit der Veröffentlichung (8 Monate später) ohne Krankheitszeichen.

COLEY versuchte 1935 nach der Nephrektomie die Installation von Bacterium prodigiosum: der Patient lebte noch 29 Jahre. BURNS, JOHNSON und MARSHALL gaben postoperativ Senfgas intravenös: sie hatten 14 Patienten mit WILMS-Tumor, von denen 10 noch 2 Jahre nach der Operation lebten.

COAKLEY führte die postoperative Installation von kolloidalem, radioaktivem Gold in die Therapie ein. Es war jedoch kein nennenswerter Erfolg zu sehen.

Eine Zusammenstellung der Behandlungsformen in gleichzeitiger Abhängigkeit von Zahl der Therapeuten ergibt folgendes Bild (nach ABESHOUSE):

Behandlungsart	Zahl d.Pat.	Zahl d.Ärzte
1. Nephrektomie allein	45= 5,2 %	20
2. Nephrektomie + postop.Rö.	379=44,1 %	55
3. Präoperativ.Rö+Nephrektomie +postop.Rö	190=22,1 %	34
4. Präop.Rö+Nephrektomie	86=10,2 %	24
5. Rö allein	62= 7,2 %	20
6. Laparatomie zur Diagnostik	4= 0,3 %	4
7. Laparatomie+Biopsie+postop.Rö	26= 3,3 %	5
8. unbekannte Methode	66= 7,6 %	16
	858	178

Eine Umfrage von ABESHOUSE ergab, daß von 93 Chirurgen 52 die präoperative Bestrahlung anwenden. 34 verabfolgen sie routinemäßig, 18 nur bei großen Tumoren. Die übrigen 41 Chirurgen wenden sie nicht an. Die Dauer der Bestrahlung wurde von 4 Chirurgen mit 1 - 7 Tagen datier

26 wendeten sie 2 Wochen an, 6 verordneten sie 4 - 8 Wochen und 4 Ärzte 3 - 4 Monate.

Auf die Frage, ob eine Metastasierung während der präoperativen Bestrahlung möglich sei, antworteten 52 Chirurgen mit ja, 7 mit nein und 24 waren unschlüssig. Demnach wird der Wert der präoperativen Bestrahlung auch verschieden eingeschätzt. 52 Ärzte glaubten an eine gute Wirkung, 20 hielten es für verlorene Zeit und 21 wußten es nicht genau.

Übersicht über die Erfolge der verschiedenen Therapieformen, zusammengestellt anhand der Literatur:

2-Jahresheilung in %

I. Zusammenstellung von ABESHOUSE:
434 Fälle durch Umfrage 1956

II. Zusammenstellung von ABESHOUSE:
212 Fälle aus der Literatur 1956

III. Zusammenstellung von HARVEY:
444 Fälle aus der Literatur 1950

IV. Zusammenstellung von KLAPPROTH:
1222 Fälle aus der Literatur 1954

V. Zusammenstellung von SCOTT:
1141 Fälle aus der Literatur

Art der Behandlung	I	II	III	IV	V
Op allein	13,0%	12,5%	15,5%	20,9%	18,8%
Op+Nachbestrahlung	15,2%	28,0%	30,0%	26,2%	23,7%
Op+Vorbestrahlung	19,5%	25,7%	18,5%	27,2%	25,7%
Op+Vor-+Nachbestrahlung	25,8%	31,1%	32,0%	24,1%	31,8%

Die Sterberate der Patienten mit WILMS-Tumor unterliegt einer deutlichen Abhängigkeit von der Zeit nach der Therapie. Der Tod während der Operation liegt bei 4,5 %; im ersten Monat nach dem Eingriff sterben weitere 5,5 % der Patienten, doch im ersten Jahr sind die Überlebenschancen bei weitem am geringsten (Todesrate 77 %). Im zweiten Jahr ist die Zahl der Gestorbenen abrupt auf 9 % zurückgegangen, um im dritten Jahr auf 3 % weiter zu sinken.
(vgl. auch Abbildung 5).
Ganz deutlich ist der Erfolg der Therapie auch vom Alter des Patienten abhängig. Bei einem Tumorbefall in den ersten 12 Monaten des Lebens ergab sich bei 178 Patienten eine Überlebensrate von 17,5 % (SCOTT), nach HARVEY bei 65 Kindern eine Genesung von 41,5 %. Demgegenüber liegen die Heilungsraten bei Kindern über 12 Monaten Lebensalter um ca. 60 % tiefer, nämlich SCOTT fand bei 890 Patienten eine Überlebensrate von 7,8 %, HARVEY bei 407 Kindern eine Heilung in 18,4 %. Diese auffällige Relation wurde auch von GROSS und NEUHAUSER gefunden, die durch eine chronologische Gruppierung den Unterschied noch weiter differenzieren:

1914-1930	42,8 %	5 % •
1931-1939	71,4 %	28,8 % •
1940-1947	80,0 %	43,3 % •

• Kinder mit einem Lebensalter über 12 Monaten.

Diese Zahlen zeigen nicht allein die Fortschritte der Therapie, sondern auch, daß mit der fortschreitenden Entwicklung besserer Behandlungsmöglichkeiten sich die Relation der "günstigeren" Neugeborenen bis Einjährigen zu den prognostisch schlechteren Älteren zugunsten der älteren Patienten verschob.

Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren

Es besteht eine deutliche Abhängigkeit der Prognose von der Höhe des Blutdrucks. Bei normotensiven Patienten ist die durchschnittliche Überlebensquote mit ca. 50 % besser als bei hypertensiven Fällen mit einer Heilung in 15 %.

Auch die Lage des Tumors in der Niere ist für die Heilung von Bedeutung; bei einer Lage des Tumors in der Nierenmitte, was bei ca. 11 % der Fälle vorkommt, ist die Überlebenschance am größten. Sie beträgt dann 80 %. Bei einer diffusen Verteilung des Tumors im Nierengewebe - das ist bei 43 % der Patienten der Fall - ist die Heilungsquote mit 37 % bereits deutlich geringer. Bei Lage am oberen Nierenpol (bei 14 % der Patienten) überleben 17 %, bei Befall des unteren Pols sind die Heilungsaussichten mit 0 %

infaust. (Nach einer Statistik von LATTIMER sind diese Zahlen jedoch völlig irreführend: LATTIMER gab folgende Ergebnisse an: Befall der gesamten Niere: Häufigkeit 9 %, Heilungschancen 25 %. Befall des oberen Nierenpols: 30 % Häufigkeit, Heilung in 29 %; mittleres Segment: 30 %/43 %, unterer Pol: 20 %/63 %).

Die Erfolgsquote der Therapie hängt, wie wir gesehen haben, von vielen Faktoren ab. Zusammenfassend kann man folgendes sagen:
Gute Heilungserfolge erzielt man, wenn

1. der Patient im 1. Lebensjahr operiert wird,
2. der Tumor in der Nierenmitte (nach LATTIMER am unteren Nierenpol) liegt,
3. die Kapsel mit dem Tumor total intakt entfernt werden kann,
4. keine Metastasen oder eine mikro-Invasion vorhanden sind.

Schlechte Therapieerfolge sind hingegen zu erwarten, wenn

1. der Patient älter als 1 Jahr ist,
2. die gesamte Niere (LATTIMER) bzw. der untere Pol befallen sind,
3. die Tumorkapsel zerstört ist
4. Metastasen und/oder mikro-Invasion vorhanden sind,
5. die BKS über 35 mm in der ersten Stunde beträgt.

IV. KASUISTIK

In den Jahren 1964 - 1971 wurden in der Urologischen Universitätsklinik und der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar 9 Kinder mit WILMS-Tumoren behandelt: 4 Mädchen und 5 Knaben. Das Alter zur Zeit der Diagnose lag zwischen 2 Monaten und 8 Jahren, das Durchschnittsalter fast genau 4 Jahre. Die Verdachtsdiagnose "WILMS-Tumor" wurde in allen Fällen durch Palpation, das Urogramm und zum Teil durch die Aortographie gestellt.

Es handelte sich um folgende Fälle:

1. Marina S., geb. 7.11.66

   Vorgeschichte: 2 Geschwister gesund, bisher nie krank gewesen.

   Urologische Beschwerden: Am 6.8.68 fiel der Mutter eine Makrohämaturie auf. Keine Schmerzen oder andere Symptome.

   Bei der Aufnahmeuntersuchung keine Resistenz tastbar, Bauchorgane völlig unauffällig.

   Laboruntersuchungen: BSG 5/10
   Harnsediment: über 50 Erythrozyten, vereinzelt Leukozyten;
   Nierenfunktionsproben und Serumelektrolyte oB.

   Rö: Urographisch links normales Hohlsystem, rechts etwa walnußgroße Verschattung im Bereich des oberen Nierenpols.

Bei der Operation fand sich ein normal entwickeltes unteres und mittleres Nierendrittel. Der craniale Teil war von sklerosiertem Fettgewebe bedeckt, außerdem mit Peritoneum verwachsen. Der Harnleiter war prall gefüllt und bläulich gefärbt. Er beinhaltete eine blutige Flüssigkeit. Äußerlich ließ sich an der dargestellten Niere außer einem etwas eingezogenen Bezirk am oberen Nierenpol kein pathologischer Befund erheben. Nach dem Urogramm, bei dem der craniale Pol etwa 4 cm von der Nierenspitze entfernt abgeplattet und verdrängt erschien, wurde nach Abklemmen des Nierenstiels das Parenchym am oberen Pol inzidiert. In 0,5 cm Tiefe stieß man auf Tumorgewebe. Der Tumor war circa kirschgroß und abgekapselt. Nach Probeexcision mit Schnellschnitt Entfernen der Niere mit ca. 10 cm langem Nierenstiel. Außerdem wurden zwei in der Nähe liegende Lymphknoten entfernt.

Die histologische Untersuchung ergab einen stark proliferierenden Tumor mit Zellreichtum. Die Zellen waren plump, relativ groß, zeigten zum Teil spindelige Ausläufer mit ovalen oder runden Kernen, zum Teil waren Chromatinstrukturveränderungen zu erkennen. Die Kernplasmarelation war deutlich zugunsten des Kerns verschoben. Es bestanden reichlich Kernteilungsfiguren. Zwischen den Wucherungen waren Gefäße zu sehen. Drüsige Formationen waren nicht nachweisbar. Es bestanden ausgedehnte Blutungen und Nekrosen. An manchen Stellen war eine Kollagenisierung nachweisbar, manchmal kollagenisierte Narbenfelder. Der Tumor war unscharf gegen das Nierengewebe abgegrenzt. Das Nierenbecken wies keinen pathologischen Befund auf. Nur in unmittelbarer Umgebung des Tumors fanden sich hyalinfibrös verödete Glomerula und einzelne erweiterte mit eosinroten Massen gefüllte Tubuli.

Die weitere Behandlung bestand in einer Cosmegengabe (5 Tage vom Op-Tag an je 0,25 mg) und in einer Bestrahlungsbehandlung. Zu diesem Zweck wurden mit dem Telecurie-Gerät in 27

Sitzungen insgesamt 3400 r gegeben. Dies wurde in Übereinstimmung mit dem Basler-Freiburg-Schema angesetzt. Dabei wurde ein 10 x 8 cm großes ventrales Nierenfeld und ein cranial angrenzendes 6 x 4 cm großes Paraaortalfeld bestrahlt. Später wurde von dorsal bestrahlt. Nach Behandlungsabschluß trat keine wesentliche Hautreaktion ein.

2. Michael H., geb. 27.4.60

Vorgeschichte: Seit 9 Monaten Flankenschmerz. Seit dieser Zeit körperlicher Verfall.

Urologische Vorgeschichte: Wegen Flankenschmerz links im Dezember 67 (Beginn der Beschwerden) Durchführung eines Urogramms, das schon damals einen raumverdrängenden Prozeß im Bereich der linken Niere erkennen ließ, jedoch als "Grenzniere" gedeutet wurde. Jetzige Einweisung unter der Diagnose "infizierte Pyelonephrose links". Am Vortage der Aufnahme hohes Fieber und Schmerzen links. Appetit schlecht. Keine Hämaturie. RR 155/75, Puls 140/min.

Bei der Untersuchung fand sich ein Druckschmerz links und ein großer, nicht verschieblicher Tumor im linken Oberbauch.

Bei der Operation fand man im oberen Polbereich einen kindskopfgroßen Tumor, der die Nierenkapsel durchwachsen hatte. Aus diesem Grund wurde bei der Radikalentfernung außer der Niere auch die Nebenniere und das Kapselgewebe mitgenommen.

Bei der histologischen Untersuchung bestand der 16x13x10 cm große Tumor, der unregelmäßig gebuckelt war, aus weichen, gelblichen und grauweißen Massen und wies dunkelrote Bezirke sowie gelbliche Nekroseherde auf. Zwischen breiten Bindegewebszügen, die relativ zellreich und kernreich waren, lagen Wucherungen mit unterschiedlich großen Zellen, die vielfach regressiv verödet und nekrotisch waren. In den erhaltenen Abschnitten zeigten sich die Tumorzellen groß und plasmaarm. Es fanden sich

atypische Kernteilungen, an manchen Stellen mit glomerulaähnlichen Schlingenbildungen. An der Oberfläche war die breite fibröse Kapsel an einigen Stellen durchbrochen. Der Tumor hatte das angrenzende Nierengewebe komprimiert. Die erhaltenen Nierenabschnitte waren unauffällig. In manchen papillären Tumorstrukturen zeigten sich schmale und weite Gangsysteme mit wenig ausdifferenzierten Epithellagen. Zwischen herdförmig ausgedehnten Narbenfeldern waren Kalkausfällungen sichtbar.

Die Behandlung bestand in der Gabe von Endoxan (je 300 mg i.v. am Op-Tag und an den folgenden 4 Tagen), dann nach 2tägiger Pause Cosmegen (0,33 mg fünfmal in einer Woche) und Bestrahlung. Mit dem Telecurie Gerät wurden auf ein 14 x 9 cm großes ventrales Nierenfeld und ein 10 x 5 cm Paraaortalfeld und später über entsprechenden Rückenfeldern eine Gesamtdosis von 3 000 r auf das Nierenfeld und eine Dosis von 2 900 r auf das Paraaortalfeld gegeben. Nach der Bestrahlung zeigte der Patient heftiges Erbrechen.

Der Patient wurde nach dreieinhalb Monaten zu Kontrolluntersuchungen noch einmal stationär aufgenommen. Dabei ließen sich labortechnisch außer einer leicht beschleunigten BSG (7/19) keine Besonderheiten feststellen. Das Infusionsurogramm zeigte eine normale Ausscheidung rechts. Röntgenologisch ließ sich kein Anhalt für Metastasen erheben.

Behandelt wurde der Patient mit einer Cosmegenmenge von 1,4 mg in 4 Tagen. Dabei ließ sich keine Thrombozyten- und Leukozytendepression feststellen.

Am 3.11.70 erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme wegen einer solitären Metastase im linken Lungenoberlappen. Diese Absiedlung wurde durch eine Segmentresektion exstirpiert. Anschließend wurde eine Cosmegenkur durchgeführt.

Am 25.12.70 wurde operativ ein Bridenileus beseitigt. Im April 71 wurde eine erneute zytostatische Behandlung mit Vincristin durchgeführt. Zu dieser Zeit ging es dem Jungen gut, es bestand kein Anhalt für weitere Metastasen.

3. Am 30.7.64 wurde die Patientin C.M., geb. 5.9.61, mit der Diagnose "WILMS-Tumor" aufgenommen. Damals bestand ein Hb-Gehalt von 11,2 g% bei 3,39 Mio. Erythrozyten und 9 100 Leukozyten, BSG 18/37, RR 100/75. Die Diagnose wurde aufgrund der Palpation (eines kindskopfgroßen Tumors) und eines pathologischen Urogramms gestellt. Der Urin war makroskopisch blutig. Als Therapie wurde eine kombinierte Behandlung versucht: Nach der Nephrektomie wurde mit insgesamt 3 300 r (in 3 Wochen) bestrahlt. Die Röntgenbestrahlungen wurden am 13. Tag nach der Operation begonnen. Es kam dabei zu einer Leukozytendepression bis auf 2000, die nach einem bestrahlungsfreien Intervall von 6 Tagen überwunden war.

   Nach der Entlassung im September 64 kam die Patientin am 3.1.65 erneut zur Aufnahme. Der Grund der erneuten Einweisung lag in langdauernder Obstipation mit Gewichtsabnahme und Erbrechen mit Fieber um 39 Grad. Klinisch waren Schmerzen im Abdomen mit einem palpablen Tumor und einer jetzt deutlich erhöhten Senkung von 72/115 vorhanden. Röntgenologisch zeigten sich massive Lungenmetastasen. Außerdem waren Gehirnmetastasen vorhanden, die am 11.1.65 unter Krämpfen zum Exitus laetalis führten.

4. Patientin M.K., geb. 22.6.62, wurde am 23.11.65 mit der Einweisungsdiagnose "Erkältung mit Milzvergrößerung" aufgenommen. Klinisch zeigte sich eine Vorwölbung des Bauches mit einem palpablen Tumor. Zusätzlich bestanden Schmerzen und Erbrechen. Das Urogramm zeigte links einen pathologischen Befund (raumverdrängender Prozeß). Die BSG 6/23, der Hb-Gehàlt 14,4 g%, die Leucos 3 400, RR 130/90. Außerdem bestand eine mikroskopische Hämaturie. Bei der Operation wurde der linksseitige WILMS-Tumor entfernt. Außerdem wurden in 3 Tagen 60 mg Endoxan/kg KG gegeben. Nach dieser Behandlung war die BSG mit 82/125 hochgradig beschleunigt. Es wurde anschließend noch eine Strahlentherapie durchgeführt:

in 4 Wochen wurden 20 Sitzungen je 200 r = 4 000 r verabfolgt. Nach der Entlassung im Februar 66 ging es der Patientin relativ gut; sie wurde jedoch am 28.4.66 wieder aufgenommen wegen kolikartiger Bauchschmerzen. Ein Urogramm zeigte ein pathologisches Bild auf der rechten Seite, bei einer Operation fand man einen inoperablen WILMS-Tumor der rechten Niere. Das weitere Schicksal der Patientin ist unbekannt.

5. Patientin S.K., geb. 11.3.66, die am 12.9.66 wegen einer Ureterstenose mit Hydronephrose überwiesen wurde. Klinisch zeigte sich ein palpabler Tumor im Mittelbauch mit BSG-Beschleunigung (23/40). Es wurde ein WILMS-Tumor entdeckt. Nach der radikalen Entfernung wurde Dactinomycin gegeben und zwar 5 Tage lang 0,1 g (= 0,5 g). Es erfolgte eine Nachbehandlung im Januar 67, im März 67, im Mai und im August 67. Jeweils wurde Dactinomycin gegeben. Begonnen wurde mit einer Dosis von 120 mg pro die 5 Tage lang, danach wurde auf 125 mg pro die 5 Tage lang gesteigert und schließlich 167 mg an 5 Tagen (mit späterer Wiederholung) gegeben. Das entsprach einer Gesamtdosis von 3 395 mg. Nach COLLINS ist die Patientin nach der letzten Behandlung bald außerhalb der Risikoperiode (Zeit bis zum Auftreten des WILMS-Tumors: 6 Monate, Behandlung mit Rezidivfreiheit 12 Monate), so daß die Hoffnung auf eine Heilung relativ groß ist.

6. Patient M.L., geb. 5.1.70. Die Aufnahme erfolgte am 16.3.70 unter der Diagnose: faustgroßer Tumor vom Retroperitonealraum links ausgehend. Laborwerte: BSG 30/61, alk. Phosphatase 112 KAE, Blutbild normal.

   Bei der Operation fand sich ein mannsfaustgroßer Tumor, der vom unteren Nierenpol ausging. Der Tumor wurde in toto mit der Niere entfernt, es bestand kein Anhalt

für lokale Metastasen. Die histologische Diagnose bestätigte den Verdacht auf das Vorliegen eines WILMS-Tumors.

Unmittelbar postoperativ wurde eine zytostatische Therapie mit Cosmegen 0,07 mg/KG eingeleitet und über 6 Tage durchgeführt. Es folgte eine Nachbestrahlung und eine zweite Cosmegenkur. Bei gutem Allgemeinbefinden wurde eine Fortführung der zytostatischen Therapie (Cosmegenkur alle 2 Monate) bis nach der Risikoperiode empfohlen.

7. Patient J.B., geb. 22.3.64

Stationäre Aufnahme am 3.7.70 wegen massiver Hämaturie. 4 Wochen vorher unklare Kreuzschmerzen und Gewichtsverlust von 3 kg, RR 125/80, im Abdomen keine Resistenz tastbar.

Klinische Diagnostik: BSG 77/115, Blutbild: leichte Anämie (10,8 mg%) Leukopenie von 4 200.

U-Status: Eiweiß stark opaleszent, massenhaft Ery.

Urogramm: links normaler Befund, rechts vergrößerter Nierenweichteilschatten, nach KM-Gabe kam es nur andeutungsweise zu einer flauen Darstellung einzelner atypisch liegender Kelchgruppen. Bei der Laparatomie fand sich ein circa apfelsinengroßer Tumor der rechten Niere im oberen Polbereich. Es konnte ein Tumorzapfen in den großen Gefäßen nachgewiesen werden. Wegen der Inoperabilität wurde auf die Tumorentfernung verzichtet. Unmittelbar postoperativ wurde Cosmegen gegeben (0,36 mg für 5 Tage). Nach der Wundheilung wurde eine Nachbestrahlung durchgeführt: die rechtsseitige Nierenregion wurde mit einer Gesamtdosis von 6 000 r belegt. Zusätzlich wurden mit einem Telekobaltgerät die paraaortalen Abflußbahnen mit einer Herddosis von 4 450 r bestrahlt.

Am 7.9.70 erfolgte wiederum die stationäre Aufnahme. Die Angiographie zeigte eine deutliche Verkleinerung des Tumors, so daß am 11.9.70 eine Probelaparatomie durchgeführt wurde. Bei der Operation zeigte sich, daß der Tumor kleiner geworden war, jedoch mit der Leberunterfläche verwachsen war. Wegen tumorbefallener Lymphwege bis in Zwerchfellhöhe wurde auf die Tumorentfernung verzichtet, da eine Radikaloperation nicht möglich schien.

Postoperativ wurde wiederum eine Cosmegen-Behandlung und eine Bestrahlung begonnen. Das Kind verstarb kurze Zeit darauf an einer Masern-Pneumonie. Autoptisch konnte kein Tumor mehr nachgewiesen werden.

8. Patient M.Sch., geb. 26.12.68

Das Kind gab Bauchschmerzen an. Die Mutter tastete eine hühnereigroße Resistenz im Oberbauch. Der Appetit und das Gewicht seien unverändert gewesen. Bei den Laboruntersuchungen fiel eine Anämie (Hb 9 g%) auf. Die BSG betrug 19/37, der RR 130/90.

Das Urogramm zeigte links eine stark verzögerte Ausscheidungsfunktion, der Nierenweichteilschatten war wesentlich vergrößert. Entsprechend dem palpatorischen Befund mußte ein überfaustgroßer Tumor der linken Niere angenommen werden. Bei der Operation fand man einen circa doppelfaustgroßen Tumor mit Sitz im unteren und mittleren Bereich. Der obere Pol war frei. Die Nebenniere war nicht infiltriert. Es bestanden keine tastbaren Lymphknotenpakete, die Leber und Milz waren unauffällig. Der Tumor wurde entfernt.

Die histologische Untersuchung zeigte einen WILMS-Tumor. In den seitlichen Anteilen war das Nierenparenchym noch erhalten, es bestanden Veränderungen im Sinne einer

Harnstauungsniere.
Postoperativ wurde 5 Tage, beginnend am Op-Tag, eine Cosmegenkur mit 0,15 mg/ die durchgeführt.

9. Patient V.S., geb. 21.11.62

Im Alter von 6 Jahren Bauchschmerzen. 4 Wochen vor der stationären Aufnahme erstmals Hämaturie. Fieber und Gewichtsabnahme bestanden nicht. Zeitweise habe eine Dysurie bestanden. In den letzten Tagen vor der Aufnahme seien kolikartige Bauchschmerzen mit Übelkeit aufgetreten.

Bei der Durchuntersuchung fanden sich labortechnisch keine Abweichungen von der Norm. Das Urogramm ließ links nur einen vergrößerten Nierenweichteilschatten ohne Ausscheidung des Kontrastmittels erkennen. Bei der Isotopen Untersuchung wurde eine Leistungseinschränkung und Abflußbehinderung der linken Niere gefunden.

Bei der Operation fand sich ein mandarinengroßer Tumor. Die Niere wurde exstirpiert. Metastasen waren nicht nachweisbar. Die histologische Untersuchung ergab einen WILMS-Tumor mit Einbruch in das Nierenbecken in die kleinen Gefäße. An einigen Stellen war die Kapsel durchbrochen worden. Postoperativ wurden 5 Tage lang 0,45 mg Cosmegen/ die gegeben.

Eine Woche nach der Operation wurde eine Bestrahlungsbehandlung begonnen. Es wurde ein dorsales 10 x 14 cm großes Feld im Bereich des Nierenbettes und der benachbarten Abflußwege unter Anwendung einer 35 MeV Elektronenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 3 600 r bestrahlt.

In der Urologischen Universitätsklinik wird bei Verdacht auf das Vorliegen eines WILMS-Tumors nach folgenden Schemata (in Anlehnung an die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Leukämie und Onkologie) verfahren:

I. Diagnostik des Oberbauchtumors:

1. Röntgenuntersuchungen:
   a) Abdomenübersicht
   b) i.v. Urogramm mit Seitenbild ohne Kompression
   c) Thorax-Übersicht

2. Laboruntersuchungen:
   a) Urinstatus
   b) Kreatinin und Harnstoff-N
   c) BSG
   d) Blutbild
   e) RR-Messungen

3. Bei Vorbestrahlungen und in Zweifelsfällen:
   a) Nierenangiographie
   b) eventuell Nierenszintigraphie

4. Ist ein Neuroblastom nicht mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen:
   a) Katecholamin-Ausscheidung im Urin
   b) Knochenmarksuntersuchungen
   c) Röntgenaufnahmen des Skeletts

II. Die Therapie läuft nach folgendem Plan ab:

1. Radikal-Operation innerhalb von 24 - 48 Std. nach der Diagnosestellung

2. Actinomycin-D Gabe: 0,015 mg/Kg Körpergewicht täglich i.v., beginnend während der Operation und danach 4 Tage weiter

3. Hochvoltnachbestrahlung des Tumorbettes, frühestens am 2. Tag p.o., spätestens am 5. Tag p.o., beginnend mit einer Herddosis von 30 r bei totaler Entfernung, bei nicht totaler Entfernung 4 000 r

4. Nach Abschluß der Strahlentherapie zytostatische Behandlung, sobald die Leukozytenzahl über 3 000 und die Thrombozytenzahl über 100 000/mm^3 liegt. Das Mittel der 1. Wahl ist Actinomycin D, als Mittel der 2. Wahl werden Vincristin und Endoxan benutzt. Bei der zytostatischen Behandlung wird nach folgenden Schemata verfahren:

Schema 1:	Schema 2:
radikale Op ohne Hinweis auf Metastasen	nicht radikale Op und/oder Metastasenbildung
Im 1.Jahr nach der Op Actinomycin D Kuren, jeweils 0,015 mg pro kg Körpergewicht i.v. 5 Tage nacheinander, mit Wiederholungen in 2monatigen Abständen.	Actinomycin D(0,015 mg/kg i.v. 5 Tage lang) 1 Woche Pause 6 Wochen lang in wöchentlichem Wechsel jeweils eine Injektion Vincristin (0,05 mg/kg i.v. und Endoxan (15 mg/kg i.v.)
Im 2.Jahr nach der Op weitere Actinomycin D Kuren in der angegebenen Dosierung mit 3monatigem Intervall	Actinomycin D(0,015 mg/kg i.v. 5 Tage lang) 1 Woche Pause, danach wieder Vincristin und Endoxan im oben beschriebenen Rhythmus bei gleicher Dosierung bis zum Ende des 1.Jahres nach der Op
Ende der Rezidivprophylaxe 2 Jahre nach der Op	Im 2. Jahr wie Schema 1

5. Allgemein wird bei Auftreten von Metastasen oder Tumorrezidiv empfohlen, eine Tumorentfernung unter Zytostatica-Abschirmung durchzuführen. Bei Lungenmetastasen ist eine Segmentresektion bzw. Lobektomie nicht in jedem Fall erforderlich. Umschriebene Metastasen können excidiert werden. Bereits der Verdacht auf Tumorrezidiv sollte durch Laparatomie geklärt werden. Eine Hochvoltbestrahlung des Tumors bzw. Tumorbettes ist in jedem Fall angezeigt. Die zytostatische Rezidivprophylaxe bzw. Tumortherapie erstreckt sich auf weitere 2 Jahre nach der letzten Operation.

6. Diese intensive Therapie sollte wegen der bestehenden Heilungsaussichten auch im Falle eines Tumorrezidivs bzw. Metastasenbildung trotz der damit verbundenen Gefahren konsequent durchgeführt werden, zumal therapiebedingte Komplikationen in entsprechend ausgerüsteten Kliniken überwunden werden können.

III. Kontrolluntersuchungen während des Krankheitsverlaufs:

1. Vor jeder Actinomycin D Kur:
   U-Status
   Kreatinin und Harnstoff-N
   BSG
   Blutbild
   RR
   Thrombozyten

2. Röntgenuntersuchungen:
   a) im 1. Jahr post operationem: alle 4 Wochen Thorax
      im 2. Jahr post operationem: alle 3 Monate Thorax
   b) i.v. Urogramm zum Ausschluß eines Tumorbefalls der verbliebenen Niere (Häufigkeit ca. 10 %) in halbjährlichem Abstand 2 Jahre lang.

3. Nach Abschluß der zytostatischen Therapie sind 5 Jahre lang nach der Operation alle 6 Monate Kontrolluntersuchungen, in der Folgezeit (weitere 5 Jahre) jährlich Untersuchungen angezeigt.

V. DISKUSSION

Der WILMS-Tumor unterscheidet sich gegenüber den anderen Tumoren zunächst einmal dadurch, daß er angeboren sein kann. Dieser Umstand begründet seinen Namen "embryonales Adenosarkom" und die Auffassung, daß der Tumor möglicherweise durch eine Fehlentwicklung aus embryonalen Keimen entsteht.

Die Häufigkeit seines Auftretens scheint relativ konstant um 7 % aller kindlicher Tumoren zu liegen. Die Schwierigkeit der rechtzeitigen Erkennung des Geschwulstwachstums muß wohl in dem Zweiphasenwachstum des Tumors gesehen werden. Nach einer langsamen, infiltrativen Phase, die symptomarm ist, folgt eine schnelle, zerstörende und metastasierende Phase. Sicherlich spielt als Faktor am Krankheitsbeginn noch häufig der Umstand eine Rolle, daß gerade die jüngsten Kinder keine verwertbaren Angaben über ihr Befinden geben können und die Eltern zunächst nicht auf den Gedanken kommen, daß der "an das fortgeschrittene Alter gebundene Krebs" schon bei kleinen Kindern auftreten kann. Die einzige Möglichkeit, diese Tatsachen zu umgehen, scheint

in einer genauen Beobachtung der Kinder in der perinatalen Phase durch den Arzt und durch die Eltern zu liegen, da gerade der WILMS-Tumor sich relativ frühzeitig durch ein aufgetriebenes Abdomen, das einen fühlbaren Tumor enthält, zeigen kann. Natürlich wird man damit nicht erreichen können, daß jeder WILMS-Tumor im Anfangsstadium erkannt wird. Dennoch sollte der Arzt sich die Mahnung von GLEICHMANN (1952) vor Augen halten, der wegen der relativen Häufigkeit des WILMS-Tumors im Kindesalter sagte: "Der Kliniker kann mit Recht behaupten, daß eine Abdominalgeschwulst so lange ein WILMS-Tumor ist, als nicht durch histologische Untersuchung bzw. durch den Operationsbefund diese Anhiebsdiagnose entkräftet werden kann".

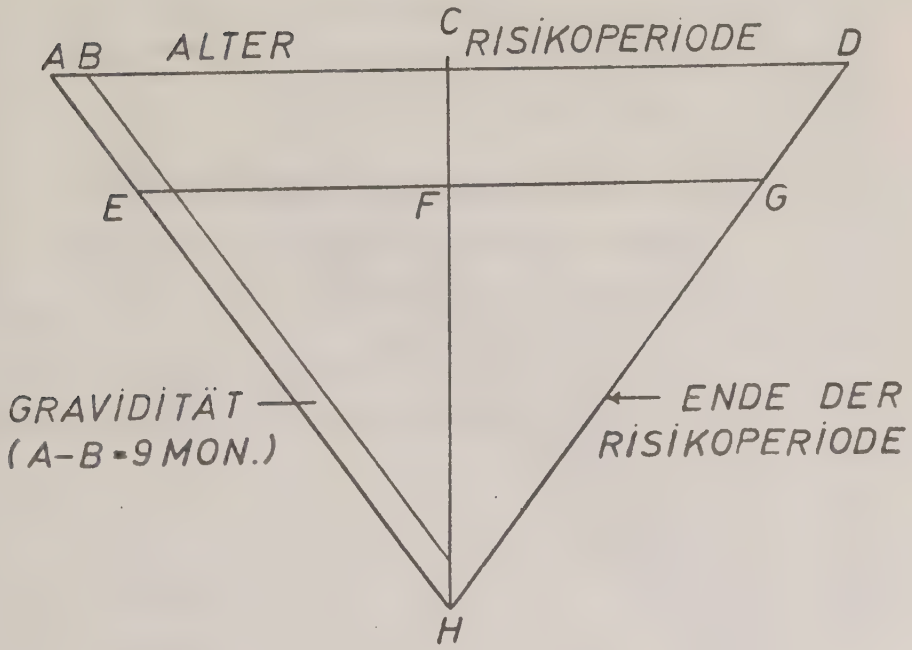
Die Pathologie des WILMS-Tumors ist bekannt und in seinen Varianten auf den vorhergehenden Seiten ausführlich beschrieben worden. Auffällig in der Prognose des Tumors ist die mögliche Abhängigkeit von vielen Faktoren, so z.B., vom Erkrankungsalter, dem Tumorsitz etc. Diese erschwerenden Umstände haben ihren Niederschlag in dem Wunsch nach einem

einigermaßen verbindlichen Beurteilungsschema gefunden, daß, wie in der Arbeit aufgeführt, von verschiedenen Autoren unterschiedlich ausgelegt und gruppiert wurde.

Einen wesentlichen Beitrag zur Beurteilung von Patienten mit WILMS-Tumoren, insbesondere ihrer Überlebenschance, brachte COLLINS (1955) in einer Arbeit, die sich mit dem speziellen Tumorwachstum von WILMS-Tumoren beschäftigte. COLLINS stellte mit seinen Untersuchungen fest, daß Erkrankungsalter und Tumorwachstum in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen. Dieses besonders für die Prognose wichtige Verhältnis läßt sich leicht aufstellen, wenn man das Alter des Kindes bei der Erkrankung kennt. COLLINS behauptet nämlich, daß die Wachstumstendenz des Tumors vom Alter des Patienten abhängt und in gleicher Weise auch die Risikoperiode, unter der er den Zeitraum eines möglichen Rezidivs versteht, bestimmt. COLLINS sagt, daß die Risikoperiode genauso lang ist wie das Lebensalter des Kindes bis zum Auftreten des Tumors, wobei stets 9 Monate addiert werden müssen, da angeborene WILMS-Tumoren im Extremfall bereits seit 9 Monaten bestehen können. Demnach beträgt die Risikoperiode für ein Neugeborenes mit WILMS-Tumor 9 Monate, für ein einjähriges Kind 1 Jahr und 9 Monate usw.

Diese Zusammenhänge sollen durch das folgende Schema erläutert werden:

Abb. 6: Das Alter z.Zt. der Diagnose entspricht im Schema der senkrechten Linie C-H. Die Risikoperiode (Strecke C-D) setzt sich zusammen aus der Foetalzeit (A-B= ca.9 Mon.) und Zeit bis zur Diagnose-Stellung (B-C) Beispiel wie oben angeführt: E-F=F-G.

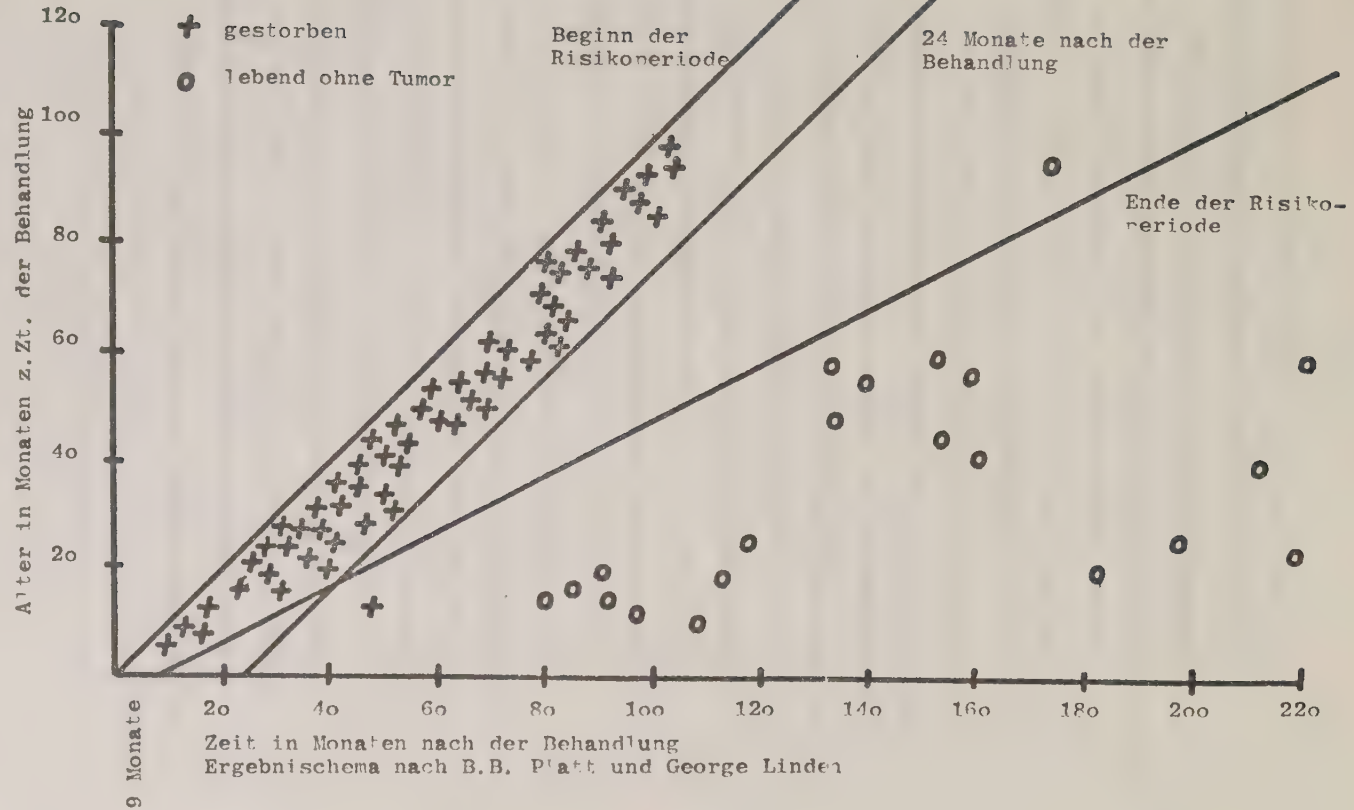


Eine Aufstellung von 340 Fällen mit WILMS-Tumor ergab eine Bestätigung der COLLINS'schen These in 338 Fällen (= mehr als 99 %). Diesen Sachverhalt illustriert auch das Schema von PLATT und LINDEN. Die Hypothese von COLLINS hat folgende Konsequenzen:

1. Die Wachstumsrate eines WILMS-Tumors ist charakteristisch für diesen Tumor.

2. Die Wachstumsrate bestimmt die Zeit bis zum Auftreten der Erstsymptome und setzt die Grenze des Auftretens von Rezidiven.

3. Mit dieser Hypothese läßt sich die Überlebenschance statistisch vorausbestimmen. Wenn auch zur Zeit der Diagnose keine Aussage über die Heilung oder den Tod des Patienten gemacht werden kann, so ist nach dem Ende der Risikoperiode eine verbindliche Aussage (nämlich der Heilung) möglich.


gestorben
lebend ohne Tumor
Beginn der Risikoperiode
24 Monate nach der Behandlung
Ende der Risiko-periode
Alter in Monaten z.Zt. der Behandlung
12o
1oo
8o
6o
4o
2o
9 Monate
2o
4o
6o
8o
1oo
12o
14o
16o
18o
2oo
22o
Zeit in Monaten nach der Behandlung
Ergebnischema nach B.B. Platt und George Linden

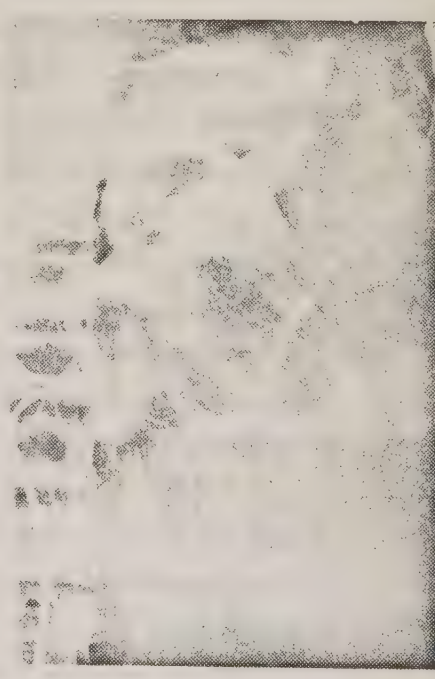
Bei der Frage der optimalen Therapie kann uns die Statistik, wie bereits gezeigt, brauchbare Hinweise liefern. Bei der alleinigen Operation kann man durchschnittlich eine "5-Jahresheilung" mit 10 % ansehen. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, daß von diesen Patienten in den folgenden 5 Jahren noch ein Prozentsatz von 50 % stirbt, also die Bezeichnung "5-Jahresheilung" nur "Weiterleben nach 5 Jahren" bedeutet. Die alleinige Röntgenbestrahlung ist wegen schlechter Ergebnisse nur in desolaten Fällen angezeigt. Zu beachten wäre jedoch, daß möglicherweise dadurch, daß die Röntgenbestrahlung nur bei aussichtslosen Fällen angewendet wird, diese schlechte Erfolge erbringt. Trotz dieser Einschränkung scheint die alleinige Bestrahlung aber immer eine unzureichende Therapie zu sein, da die Kombination mit chemischer Behandlung wesentlich aussichtsreicher ist. Sicherlich liegt das Hauptgewicht der Bestrahlungstherapie in der Kombination, und zwar in entsprechenden Fällen als Zusatz zur Operation. Als prä- und postoperative Bestrahlung kommt den Röntgenstrahlen dabei sogar eine sehr wesentliche Bedeutung zu, da sie die Operationsergebnisse wesentlich verbessern können. Die Grundlagen dieser Verbesserung liegt in der

Erleichterung der Operation durch die Tumorschrumpfung bei präoperativer Bestrahlung und der Bekämpfung von Metastasen bei der Nachbestrahlung.

Als optimale Behandlung ist z.Zt. die Kombination von Operation, Bestrahlung und Chemotherapie anzusehen. Die "5-Jahresheilung" unter dieser Behandlung liegt z.Zt. bei etwa 60 - 70 %. Dieser fast erstaunliche Erfolg der Behandlung ist von vielen Faktoren abhängig, nicht zuletzt in hohem Maße von der Früherkennung der Erkrankung. Diese sollte allen Untersuchern stets vor Augen stehen, wenn sie ein Kind mit entsprechenden Symptomen vor sich haben.

In der Kasuistik werden 9 Patienten der Urologischen Universitätsklinik aufgeführt. Eine Wertung dieser Fälle ist nicht möglich, da eine statistische Aufstellung wegen des "Fehlers der kleinen Zahl" nicht verwertbar wäre. Die Behandlung bestand generell - wie früher genauer ausgeführt - aus der Tumorentfernung durch Operation mit postoperativer Bestrahlung und Cosmegengabe. Nach dieser Behandlung ist ein Kind gestorben (Fall 3), der Exitus laetalis des Kindes mit bilateralem WILMS-Tumor ist sehr

wahrscheinlich. Bei einem Kind (Fall 5) besteht begründete Hoffnung auf eine Heilung. Die übrigen Krankheitsverläufe sind noch zu kurz, um ein abschließendes Urteil fällen zu können.



Urogramm und Angiogramm eines Patienten mit Wilms-Tumor.

Tabellarische Übersicht über die 9 Kinder der Urologischen Universitätsklinik Homburg

	Geschl.	befallene Niere	Alter z.Z. d.Diagnose	Symptome	Labor-U.	Röntgen	Therapie	Metastasen u.Verlauf
1.	weibl.	rechts oberer Pol	22 Mon.	Makrohaematurie	50 Ery im Sediment	wahlnußgroßer Tu	Op/Cosmegen/Bestrahlung	keine
2.	männl.	links oberer Pol	8 J.	Flankenschmerz Fieber, RR 155/75	o.B.	großer Tu	Op/Cosmegen/Bestrahlung/ Endoxan	Lungenmetastasen nach 2 Jahren entfernt
3.	weibl.	links	3 J.		Hb 11,9 g% Ery 3,4 Mio.	kindskopf großer Tu	Op/Bestrahlung	Lungen- u. Gehirnmetastasen Exitus nach 4 Monaten
4.	weibl.	links	3 1/2 J.	Schmerzen Erbrechen	o.B.	Tumor links	Op/Endoxan Nachbestr.	nach 5 Mon. inop. WILMS-Tumor der Gegenseite
5.	weibl.	links	3 1/2 J.	Anorexie	BSG 23/40	Tumor links	Op/Dactinomycin/Bestrahlung	

Tabellarische Übersicht über die 9 Kinder der Urologischen Universitätsklinik Homburg

	Geschl.	befallene Niere	Alter z.Z. d.Diagnose	Symptome	Labor-U.	Röntgen	Therapie	Metastasen u.Verlauf
6.	männl.	links	2 Mon.	Anorexie	BSG 30/61 alk.Phosphatase 112 KAE	Tu links unten	Op/Cosmegen/Bestrahlung	
7.	männl.	rechts	6 1/2 J.	Haematurie	BSG 77/125	flaue Darstellung e.vergrößerten Niere re	Op nicht möglich/ Cosmegen/ Bestrahlg.	nach der Bestrahlung Tu verkleinert, jedoch nicht operabel
8.	männl.	links	2 J.	Schmerzen	BSG 19/37 Hb 9 g%	verzögerte Anfärbung bei stark vergrößerter Niere	Op/Cosmegen	
9.	männl.	links	8 J.	Schmerzen	o.B.	verzögerte Anfärbung bei stark vergrößerter Niere	Op/Cosmegen/Bestrahlung	

Gesamtzahl der Tumorpatienten	davon		Alter z.Zt. der Diagnose(in Jahren)			
	männl.	weibl.	0-1	2-4	5-6	6 u.älter
9	5	4	1	5	0	3

Tumorsitz			Metastasen	
rechts	links	beiderseits	Lokale M.	Fern-M.
2	7	1	0	3

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Der WILMS-Tumor wird definiert als embryonales Adenosarkom, das aufgrund seiner mannigfaltigen Strukturen viele Bezeichnungen erhalten hat. Nach WILMS entsteht das Neoplasma aus undifferenziertem Mesoderm.

Bei der Auswertung des Schrifttums wurden 349 Arbeiten über das embryonale Adenosarkom erfaßt. Dabei wurden 3 027 Fälle berücksichtigt und nach verschiedenen Gesichtspunkten untersucht.

Der Altersgipfel der Tumorpatienten lag bei etwa 3 Jahren. Bei der Geschlechtsverteilung fiel auf, daß weibliche Patienten ca. 60 % ausmachten. Bei der Tumorlokalisation stellte sich eine konstante, wenn auch geringe Bevorzugung der rechten Niere (55 %) heraus. Der bilaterale Befall betrug 3,8 %. Eine familiäre Häufung schien nicht zu bestehen. Die Größe der WILMS-Tumoren ist häufig so auffällig, daß es zu einer sichtbaren Auftreibung des Abdomen kommt. Das Tumorgewicht beträgt im Durchschnitt 550 g, kann in Ausnahmefällen jedoch 10 kg überschreiten.

Pathologisch-anatomisch sieht der Tumor graugelblich aus und zeigt eine ausgeprägte Vaskularisation. Er wird von einer bindegewebigen Kapsel abgegrenzt, die erst relativ spät durchbrochen wird. Offensichtlich bestehen zwei Wachstumsphasen: Die erste langsame beginnt infiltrierend in das Nierenparenchym und bleibt auf dieses beschränkt. Die zweite Phase ist gekennzeichnet durch Perforation der Kapsel und Metastasierung.

Bei der histologischen Untersuchung können 6 verschiedene Typen differenziert werden. Im wesentlichen ist der Tumor aus undifferenziertem Keimgewebe, Muskel- und Knochenelementen und sarkomatösen Anteilen mit spindeligen und runden Zellen aufgebaut. Zahlreiche Mitosen weisen auf das maligne Wachstum hin.

Bei der Symptomatik des WILMS-Tumors steht der palpable Tumor an erster Stelle (87 %). Häufig besteht eine Hypertonie (60 %). Subjektive Erscheinungen in Form von Fieber und Schmerzen stehen mit 42 % und 28 % an nächster Stelle. Eine Hämaturie ist nur in 21 % nachzuweisen und wohl als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten.

Bei den Laboruntersuchungen fällt eine BSG-Beschleunigung in 75 % der Fälle auf. Fast ebenso oft ist eine Anämie nachzuweisen (72 %). Die wichtigste diagnostische Bedeutung kommt dem Urogramm zu, das in über 80 % pathologisch ausfällt.

Die Therapie des WILMS-Tumors hat je nach Behandlungsart sehr unterschiedliche Erfolge. Nach den umfassenden Statistiken dieser Abhandlung kann zur Zeit als beste Lösung eine Kombinationsbehandlung angesehen werden, die in einer kurzen präoperativen Vorbestrahlung besteht, der die Nephrektomie folgt. Danach sollte frühzeitig, am besten am Op-Tag beginnend, eine Chemotherapie mit Actinomycin D eingeleitet werden, die zusätzlich durch eine Hochvoltbestrahlung unterstützt wird. Mit dieser Kombinationsbehandlung liegt die Heilungschance zur Zeit bei 30 - 40 %. Zur Beurteilung der Prognose und als Mittel zum Abschätzen der erfolgten Heilung kann die Hypothese von COLLINS angenommen werden. Die Hypothese besagt, daß bei WILMS-Tumoren eine Risikoperiode besteht, die vom Alter des Patienten abhängig ist.

Die Kasuistik der Fälle der Urologischen Universitätsklinik Homburg besteht aus 9 Patienten, von denen 2 Kinder gestorben sind. Ein Kind verstarb an einer Masern-Pneumonie, ein Tumor wurde nicht nachgewiesen. Ein Kind kann als geheilt angesehen werden, während das Schicksal der übrigen noch ungewiß ist.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABESHOUSE, B.S.: Management of WILMS-Tumor as dertermined by national survey and review of the literature, J.Urol.Balt. 77(6), 792-813, 1957

2. ALTUG, M., F.A. CARMICHAEL, C.L. HENRY u. R.W.STOCKTON: WILMS-Tumor in Addult: long time survival with palliative resection of lung and brain metastases, J.Urol. 91, 212-9, 1964

3. ANNAMUNTHODO,H. u. R.F.HUTCHINGS: WILMS-Tumor (Nephroblastoma) Case report, J.Urol.Balt 78(3), 197-204, 1957

4. BAERT,L., VERDYN,H. u.VEREECKEN, R.: WILMS-Tumor (Nephroblastoma) Report of 57 histologically proved cases, J.Urol., Band 96, 871-4,Dez.1966

5. BENSON,P.F., VULLIAMY, D.G., u. TAUBMAN,J.O.: Congenital Hemihypertrophie and Malignacy, Lancet 1 468-9, 1963

6. BHAJEKAR, A.B., JOSEPH,M. u. BHAT, H.S.: Unattached Nephroblastom, Brith. J.Urol.36,187-90,1964

7. BURGERT,E.O., u. GLIDEWELL,O.: Dactinomycin in WILMS-Tumor in JAMA 199, 464-8, 1967

8. BUSCHMANN,O.: Nierentumoren im Kindesalter, Münchn.Med.Wochenschrift 106,1096-8,1964

9. BUSCHMANN,O.: Zur Therapie der kindlichen Nierentumoren in Strahlentherapie 118,82-91,1962

10. CHILKO,A.J.: Contribution to the problem of Diagnosis, Treatment and Prognosis of WILMS-Tumor, J.Urol.83,804-812, 1960

11. COERDT,J.: Urologie im Kindesalter,in Landarzt 42,738-743,Ju 66

12. COLLINS,V.P.: The treatment of WILMS-Tumor, Cancer Phila. 11(1),89-94, 1958

13. DAVEY,W.W. et al.: Renal Tumors in Nigeria, Brith.J.Urol.36,340-6,1964

14. FARBER,S.: Chemotherapy in the Treatment of Leukemia and WILMS-Tumor, in JAMA 198, 826-836, 1966

15. FERNBACH,D.J. u. MARTYN,D.T.: Role of Dactinomycin in the improved Survival of Children with WILMS-Tumor, in JAMA 195,1005-1008,1966

16. FONTANA,V.J.,FERRARA, A., PERICCANTE,R.: WILMS-Tumor and associated anomalies, in JAMA Journal of Dis.of Children 109, 459-61, 1965

17. GARCIA,M., DOUGLAS, C. and SCHLOSSER,J.V.: Classification and Prognosis in WILMS-Tumor, in Radiology 80, 574-580,1963

18. GARRET,R.A. u. DONOHNE J.P. et al.: Metastatic Renal Embryoma: Survival following Therapy, Journal of Urol.Vol.98/4

19. GLENN,J.F. u.RHAME, R.C.: WILMS-Tumor:Epidemiological Experience,J.Urol.85,911-8, 1961

20. HARDWICH,D.F. u. STOWENS,D.: WILMS-Tumor, J.Urol.85, 903-910, 1961

21. HASTINGS,N. and GWINN,J.L.: Retroperitoneal Tumors of Infants and Children, Amer. J.Surg.110,203-8,1965

22. JAGASIA,K.H.,THURMAN, W.G.,PICKETT,E. and GRABSTALDT,H.: Bilateral WILMS-Tumors in Children, J.Pediat.65, 371-6, 1964

23. JAMES,D.H.,HUSTU,O., WRENN,E.L. and JOHNSON, W.W.: Childhood Malignant Tumors, Concurrent Chemotherapy with Dactinomycin and Vincristine Sulfate,JAMA 197, 1043-1045, 1966

24. KEIDAN,S.E.: Actinomycin D in the treatment of cancer in children, Brith.J.Surg.53,614-8,1966

25. KINZEL,R.,MILLS,S.D., CHILDS S.D. jr., DEWEERD,J.H.: WILMS-Tumor:A review of 47 cases

26. KLAPPROTH,H.: WILMS-Tumor: A report of 45 cases and an Analysis of 1351 cases reported in the world literature from 1940 to 1958

27. KOLLE,P.: Zur Behandlung und Prognose frühkindlicher Nierentumoren (WILMS-Tumoren)

28. LALLI,A.F.,AHSTRÖM, L. et al.: Nephroblastoma (WILMS-Tumor): Urographic Diagnosis and Prognosis, Radiology 87, 495-500, 1966

29. LATTIMER, J.K., MELICOW,M. and USON, A.C.: WILMS-Tumor:Journal of Urol.80,401-416,1958

30. MAIER,J.G. and HARSHAW, G.: Treatment and Prognosis in WILMS-Tumor,Cancer 20, 96-102, 1967

31. MARTIN,L.W. and KLOECKER,J.: Bilateral Nephroblastoma (WILMS-Tumor),in Pedia. 28,101-106,1961

32. Mc QUIGGAN,M.C. and CERNY,J.C.: WILMS-Tumor in a horseshoe Kidney,J.Urol.93,449-51,1965

33. PLATT,B.B. and LINDEN, G.: WILMS-Tumor: Ancomparison of 2 criteria for survival, Cancer 17,1573-8,1964

34. OWINGS,R.S.: WILMS-Tumor: A evaluation of prognosis and treatment, Surgery 46,864-9,1959

35. RUBING,Ph.,DUTHIE, R.B. and YOUNG,L.W.: The significance of scoliosis in postirradiated WILMS-Tumors and Neuroblastoma, Radiology 79, 539-59,1962

36. SCHAEFFER,E.: Halbseitenriesenwuchs und WILMS-Tumor, Monatsschrift f.Kinderheilkunde 108, 504-6,1960

37. SCHUBERT Zur Frage der malignen Tumoren im Kindesalter,Dtsch. Gesundh.20,1183-1186,1965

38. SUKAROCHANA,K. and — WILMS-Tumor:Factors influenzing long-term survival,Journal of Pediatrics 69,747-52,1966

39. THOMASSEN,B. u. RAVITCH,M.M.: — WILMS-Tumor, Urological Survey 11,83-100,1961

40. VAHLENSIEK,W. u. GÖDDE,St.: — Diagnostik, Therapie und Prognose von WILMS-Tumoren Med.Welt 33,1850-52, 1965

41. VANDENDORP,F.,Du BOIS, R. et DUQUESNE,R.: — Tumeur de WILMS et Sympathione abdominal,Diagnostic Differentiel,J.Radiol.Electr. 43,532-7, 1963

42. VIETTI,T.J.,BERRY,D.H. FERNBACH,D.J.,LUSHER J. and SUTOW,W.W.: — Uracil Mustard Therapy in Metastatic WILMS-Tumors, Amer.J.Dis.Child.108,530-32,65

43. WOLFROM,I.: — Doppelseitiger WILMS-Tumor, Archiv für Kinderheilkunde 158,159-163,1958

44. WATKINS,J.P.: — WILMS-Tumor with ureteral Metastases extending into Bladder, J.Urol.Balt. 74 (4),593-6, 1957

LEBENSLAUF

Am 13. Juli 1942 wurde ich als Tochter der Zahnärzte Dr. Karl-Heinz Bach und Dr. Laura Bach, geb. Schmitt, in Essen geboren. Nachdem unser Wohnsitz durch Bomben zerstört worden war, verzogen wir nach Oberhausen/Rheinland. Dort wurde ich 1949 eingeschult, und ab 1953 besuchte ich das dortige Sophie Scholl Gymnasium, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte. Im SS 1962 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität des Saarlandes. Dort legte ich das Vorphysikum und das Physikum ab. 1968 begann ich mit der Anfertigung meiner Dissertation. Ich habe mein Medizinstudium 1970 mit dem Staatsexamen abgeschlossen.

Ich danke Herrn Professor Dr. J.G. MOORMANN

für die freundliche Überlassung des Themas

und seine hilfreiche Unterstützung.